

PHILLIP J. CORR

PSICOLOGÍA BIOLÓGICA

Mc
Graw
Hill

Psicología biológica

Psicología biológica

PHILIP J. CORR

*Department of Psychology
University of Wales Swansea*

Traducción

Susana Margarita Olivares Bari Gloria Estela Padilla Sierra
*Facultad de Psicología
Universidad Nacional Autónoma de México*

Revisión técnica

Maribel Vázquez Herrera
*Centro Interdisciplinario de Ciencias de la Salud
Instituto Politécnico Nacional*



MÉXICO • BOGOTÁ • BUENOS AIRES • CARACAS • GUATEMALA • LISBOA • MADRID
NUEVA YORK • SAN JUAN • SANTIAGO • AUCKLAND • LONDRES • MILÁN • MONTREAL
NUEVA DELHI • SAN FRANCISCO • SINGAPUR • SAN LUIS • SIDNEY • TORONTO

Director Higher Education: Miguel Ángel Toledo Castellanos
Director editorial: Ricardo Alejandro del Bosque Alayón
Editor sponsor: Noé Islas López
Supervisor de producción: Zeferino García García

PSICOLOGÍA BIOLÓGICA
Primera edición

Prohibida la reproducción total o parcial de esta obra,
por cualquier medio, sin la autorización escrita del editor.



DERECHOS RESERVADOS © 2008, respecto a la primera edición en español por
McGRAW-HILL/INTERAMERICANA EDITORES, S.A. DE C.V.

A Subsidiary of The McGraw-Hill Companies, Inc.

Corporativo Punta Santa Fe
Prolongación Paseo de la Reforma 1015, Torre A
Piso 17, Colonia Desarrollo Santa Fe
Delegación Álvaro Obregón
C.P. 01376, México, D.F.

Miembro de la Cámara Nacional de la Industria Editorial Mexicana, Reg. Núm. 736

ISBN-10: 970-10-6643-X

ISBN-13: 978-970-10-6643-0

Traducido de la primera edición de: UNDERSTANDING BIOLOGICAL PSYCHOLOGY
Copyright © MMVI by Philip J. Corr
Copyright © MMVI by Blackwell Publishing Ltd., Inc. All rights reserved.

0-631-21954-4

978-0-631-21954-5

1234567890

09765432108

Impreso en México

Printed in Mexico

Contenido

<i>Prefacio</i>	vii
<i>Reconocimientos</i>	xii
1 Introducción.....	1
Parte I: Fundamentos	17
2 Evolución y genética	21
3 Estructura y función cerebral	66
4 Neuronas y neurotransmisión	89
5 Sistemas sensoriales y motores.....	122
6 Sistema neuroendocrino.....	169
7 Aprendizaje y plasticidad neuronal	203
Parte II: Enfoques	245
8 Neuropsicología	249
9 Psicofisiología	278
10 Neuroimagenología	302
11 Neurofisiología	322
12 Psicofarmacología	345
13 Psicogenómica	363
Parte III: Aplicaciones	401
14 Trastorno clínico I: depresión	405
15 Trastorno clínico II: ansiedad	438

vi Contenido

16 Trastorno clínico III: esquizofrenia	471
17 Personalidad: emoción y motivación	517
18 Cognición: computación y conciencia	561
<i>Glosario</i>	598
<i>Referencias</i>	621
<i>Índice onomástico</i>	653
<i>Índice analítico</i>	661

Prefacio

La psicología biológica ha entrado en una era emocionante. Se están haciendo rápidos adelantos en nuestra comprensión de las bases biológicas de la mente y la innovación tecnológica (por ejemplo, el Proyecto del Genoma Humano) está abriendo toda una serie de áreas nuevas de investigación. Estos avances están destinados a transformar nuestra comprensión de la psicología y prometen conducir a muchos beneficios prácticos, en particular en lo que se refiere a innovadores enfoques terapéuticos en medicina y psiquiatría. Éste es realmente un momento emocionante para el estudio de la psicología biológica; en definitiva, es el momento de conocer acerca del tema.

Sin embargo, a causa de este veloz progreso científico, la psicología biológica se está haciendo cada vez más compleja (cada año se publican entre 20 000 y 30 000 artículos científicos acerca del cerebro). Esta complejidad representa un reto para el estudiante, quien se ve bombardeado por un conjunto de nuevos conceptos, procesos, sistemas y hallazgos experimentales, muchos de los cuales se acompañan de su propia y complicada nomenclatura. En efecto, el estudio de la psicología biológica puede parecer una tarea de enormes proporciones. En este libro, la presentación del material, aunque no trata de disfrazar esta complejidad, se enfoca en los temas centrales de cada tema y la forma en que éstos se relacionan con algunas de las principales áreas de interés para el psicólogo.

Los procesos biológicos son el núcleo de nuestras propias experiencias, así como también son el núcleo de la psicología: integran los fundamentos de cada pensamiento, sentimiento y acción que realizamos y están implicados en cada efecto experimental del que se informa en las publicaciones psicológicas. Por ejemplo, no puede haber cognición ni conducta social sin la mediación del cerebro. En la neurología clínica, es fácil observar que el daño cerebral (resultado de tumores, embolias, etc.) le roba a los pacientes ciertos aspectos de sus mentes (p. ej., memoria a largo plazo) y que ciertos procesos cerebrales patológicos (p. ej., demencia senil) quitan a los pacientes su sentido de identidad y de sí mismos. Por supuesto, el grado en el que se deben tomar en cuenta los procesos cerebrales en las teorías psicológicas de la conducta normal sigue debatiéndose —en ocasiones, de manera acalorada— cual debería ser, ya que ningún enfoque en psicología puede afirmar su supremacía sobre los demás.

El tema central del presente libro se ocupa de la comprensión de la psicología biológica, con lo que se quiere decir no un aprendizaje de largas listas de hechos y cifras acerca de la estructura y función cerebrales (aunque es inevitable cierto aprendizaje de este tipo), sino más bien la apreciación del papel central que desempeñan los procesos biológicos dentro de la psicología. Así, el objetivo de la presente obra es abarcar los aspectos esenciales de la perspectiva biológica dentro de la psicología desde un punto de vista conceptual, el cual, esperamos, proporcionará una mejor visión del panorama psicológico total. La presente obra explora no sólo lo que se sabe en la actualidad, sino también lo que es posible saber y lo que se sabrá en el futuro no tan distante (p. ej., las bases moleculares de los principales trastornos psiquiátricos); esto implicará admitir que existe una carencia de hallazgos empíricos y de acuerdos teóricos, pero también reconocer que la innovación tecnológica está empujando hacia delante los límites de nuestro conocimiento (p. ej., técnicas de secuenciación genética). Este enfoque de dos vistas es esencial a la perspectiva científica: ver hacia el pasado y a las investigaciones publicadas y ver hacia el futuro con todos sus prospectos y problemas.

Como lo señaló Harry Kroto (2002), ganador del premio Nobel de química, la clave para comprender los fenómenos complejos es reconocer la importancia que tiene plantear el problema de investigación con claridad desde un principio: primero, es importante saber lo que realmente no comprendemos; y segundo, se deben aclarar las preguntas esenciales que necesitan respuesta. Algunos de los misterios en psicología (p. ej., la conciencia) tienen que ver no tanto con nuestra incapacidad para proporcionar las herramientas de investigación adecuadas, sino de nuestra incapacidad para formular las preguntas de investigación de manera suficientemente precisa. Confucio nos llevaba la delantera al reconocer este problema: “No busco la respuesta, sino comprender la pregunta.”

La presente obra se divide en tres partes principales: “Fundamentos,” “Enfoques” y “Aplicaciones.” La Parte I abarca un número de aspectos fundamentales de la psicología biológica; la Parte II examina las principales metodologías utilizadas y, a manera de ilustración, describe los tipos de carreras abiertas al psicólogo biológicamente inspirado; y la Parte III presenta una muestra de algunas de las implicaciones de la psicología biológica en psicopatología, personalidad y cognición.

En general, este libro está dirigido a estudiantes universitarios de psicología, pero también es adecuado para estudiantes de postgrado que carecen de antecedentes formales en psicología o de los aspectos biológicos de la misma; algunos de los capítulos, en especial aquellos de la Parte II (“Enfoques”) les serán de utilidad a los estudiantes de postgrado en psicología y los capítulos de la Parte III (“Aplicaciones”) a los estudiantes de psicología clínica y de la salud.

Comprensión de la psicología

¿Qué se quiere decir con *comprensión*? Implica más que el simple aprendizaje de teorías y hallazgos y la capacidad para recordarlos con el suficiente detalle a fin de aprobar las pruebas de evaluación. Comprender es saber las razones por las que se adopta un enfoque de investigación y apreciar la emoción intelectual y las pasiones humanas que se requieren para crear una disciplina científica. No es necesario decir que es importante aprender las teorías y hallazgos específicos, pero apreciar porqué se considera que estas teorías y hallazgos son importantes es una precondition necesaria para comprender su verdadero significado.

Como lo señaló el famoso neuropsicólogo, Donald Hebb (1949, p. ix), “la tarea del psicólogo, la tarea de comprender la conducta y reducir las peculiaridades del pensa-

miento humano a un proceso mecánico de causa y efecto, es mucho más difícil que la de cualquier otro científico”. Además de la absoluta complejidad de los fenómenos psicológicos, comprender la psicología es más difícil que entender otras disciplinas (p. ej., física o química) por una variedad de razones. Primero, su objeto de estudio nos es familiar a todos: todos tenemos experiencia de primera mano acerca de lo que es tener una mente humana y tenemos ideas de sentido común acerca de nuestra conducta, motivos, intenciones, etc., tanto propias como de las de los demás. A menudo, estas ideas ingenuas nos impiden que apreciemos y aceptemos los hallazgos científicos. Segundo, la psicología es una disciplina fragmentada. Esta fragmentación puede conducir a una comprensión fraccionada. Como rápidamente lo aprende cualquier estudiante, los programas universitarios de estudios en psicología típicamente comprenden un número de cursos separados (Cognición, Psicología social, Psicología biológica, Diferencias individuales, Psicología clínica, Psicología ocupacional, etc.). Al entrar en una biblioteca, rápidamente se puede ver que los libros de texto y las publicaciones académicas también se dividen en estos temas. Se puede perdonar al estudiante universitario por pensar que la psicología es poco más que una colección de subdisciplinas relativamente distintas, de hecho, aparentemente incompatibles en ocasiones. Esta estructura fragmentada de la psicología es poco afortunada ya que promueve la idea falsa de que la psicología no es una disciplina unificada. Como afirmó Toates (2001, p. xi),

...la fragmentación de la psicología es lamentable y... el futuro se encuentra en el reforzamiento de puentes, más que en su destrucción.

La presente obra refrenda la conclusión de Toates con entusiasmo. De esta manera, uno de los objetivos de este libro es mostrar las coincidencias esenciales entre el enfoque biológico a la psicología y otras áreas de la misma que por lo general se consideran más bien como separadas (p. ej., personalidad y computación/conciencia). En especial, esta obra trata de mostrar *para qué* sirve la psicología biológica. Así, el énfasis del texto se centrará más en los aspectos *psicológicos* que en los *biológicos* de la psicología biológica.

Aunque la psicología biológica es una disciplina por derecho propio —como por lo general se describe en la mayoría de los libros de texto de biología y psicología— es posible que el estudiante de psicología la comprenda mejor desde la perspectiva de sus aplicaciones a los temas centrales de la psicología. ¿Qué es la emoción? ¿Por qué la gente difiere en sus conductas? ¿Existen personas especialmente propensas a la esquizofrenia? ¿Cuál es la función de la conciencia en el mundo exterior? De hecho, el mundo que se percibe ¿realmente está “allá afuera”?

Aprender a aprender psicología

Para *comprender* lo primero que uno debe hacer es *aprender*. ¿Pero cuál es la mejor manera de aprender acerca de un tema nuevo y altamente complejo como lo es la psicología biológica? La organización típica de los programas universitarios en psicología tácitamente sustenta el punto de vista de que la mejor manera de aprender esta materia es al adquirir primero los conocimientos básicos de los diferentes cursos que comprenden el programa de estudios de psicología (por medio de un aprendizaje *episódico*). Así, a medida que el estudiante universitario pasa del primer nivel a los niveles subsiguientes de su programa de estudios, se asume que se desarrolla una forma más profunda de conocimiento *semántico*; muy a menudo a pesar de que no se especifica la forma en que se ha de desarrollar este conocimiento más detallado. La psicología del aprendizaje nos in-

forma que una característica importante de la adquisición de conocimientos es “aprender a aprender” —entrar en calor intelectualmente— es decir, primero haber adquirido un marco conceptual en el que pueden acomodarse elementos separados de teorías y datos. En el idioma de la psicología cognoscitiva se desarrolla un *esquema* que sirve para guiar y organizar la adquisición posterior de conocimientos.

A partir de la psicología social y cognoscitiva se sabe que los seres humanos tratan de encontrar significados holísticos en ambientes nuevos, en especial cuando la información es novedosa y aparentemente no estructurada. Observe la “P” en la figura P.1 ¿Qué es lo primero que ve? La mayoría de las personas perciben la “P” holística en primer lugar y sólo después es que perciben las partes “s” que forman el patrón holístico (Navon, 1977). Esta percepción refleja nuestra preferencia por el análisis del todo más que de las partes. Lo mismo sucede en el aprendizaje de la psicología: comprender la estructura holística de la psicología es de utilidad para asimilar los aspectos individuales de la misma. La investigación en motivación nos informa que tener una perspectiva conceptual promueve reacciones afectivas positivas y conductas de acercamiento en ambientes novedosos; dos elementos importantes en el *aprendizaje* efectivo en cualquier área nueva de conocimiento.

Como lo señala Bain (2004), los académicos notables saben que el aprendizaje tiene poco significado a menos que tenga influencia sobre la manera en que pensamos, en que sentimos y en que actuamos al construir nuevos modelos mentales y al desafiar preconcepciones y “verdades patentes”. El aprendizaje es mayormente productivo cuando nos involucramos con los temas; y esta participación hace que sea mucho más fácil el aprendizaje mecánico de nombres, fechas, teorías, etc.; de hecho, cuando se da el aprendizaje esta asimilación mecánica parece no requerir esfuerzo alguno. Así también, el aprendizaje ocurre en forma óptima cuando estamos tratando de resolver un acertijo que nos parece importante y fascinante. Es por esa razón que se discuten tantos acertijos en el presente libro. Si las respuestas no siempre son evidentes, esto es un reflejo del estado de la literatura; también es una oportunidad para desarrollar nuestro propio punto de vista crítico acerca de los temas discutidos y para integrar nuestros propios y únicos modelos mentales acerca de la psicología biológica. Ya implementada una adecuada estructura conceptual y motivacional, refrendemos el consejo de Albert Einstein,

El estudio nunca debe verse como una obligación, sino como una oportunidad envidiable para aprender.

Aprender y comprender no es fácil, y la señal de que se está dando un verdadero aprendizaje es sentir que el material sí es difícil de captar. Así, una sensación moderada de esfuerzo intelectual debería verse como señal positiva del proceso de aprendizaje, aun cuando los resultados del mismo puedan requerir de cierto tiempo antes de manifestarse

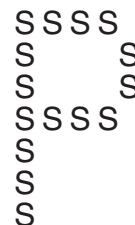


FIGURA P. 1

Este ejemplo de una figura de Navon muestra rasgos globales (P) y locales (s). El procesamiento de la información está predispuesto al análisis del rasgo global (P), como lo muestra la interferencia (p. ej., tiempos de reacción más lentos) al procesar los rasgos locales (s). (Para una discusión adicional véase Navon, 1977.)

por completo; existe un lapso de tiempo inevitable (que refleja un proceso de “incubación”) entre la adquisición inicial de información y las etapas posteriores del aprendizaje, que se destacan por una facilidad para recordar y comprender. Esa es la razón por la que el aprendizaje es un proceso tanto motivacional como intelectual: perseverar en la tarea, en especial cuando las cosas se ponen difíciles, es la clave del éxito.

Literatura incluida en el texto

Todo libro de texto pretende ser exhaustivo en cuanto a la literatura relevante; al menos, solían tener ese objetivo. Pero en la actualidad, el campo de la psicología biológica es simplemente demasiado enorme como para que esta meta sea realista: para poder incluir la mayoría de los hallazgos importantes en este campo, se necesitarían muchos más volúmenes que el presente. Así también, es importante el hecho de que la psicología biológica progresa de manera continua y que en la actualidad no es raro ver que se publiquen nuevos hallazgos significativos semana a semana: si la meta del presente libro fuera la extensión, ¡sería obsoleto antes de que la tinta se secase en el papel! Este libro debería ser el *punto de partida* para la lectura de la más reciente investigación científica: deberían consultarse con regularidad recursos de bibliotecas en línea, la Red mundial y los recursos de publicaciones periódicas; por ejemplo, la familia de publicaciones de Nature en www.nature.com: en todo caso, este enfoque proactivo hará que el aprendizaje sea más fácil, informativo y divertido.

El objetivo del presente texto es proporcionar los elementos conceptuales fundamentales —estos no cambian con la misma rapidez— y utilizar *ejemplos ilustrativos* de la literatura. Recomiendo que los instructores utilicen referencias adicionales de publicaciones para adecuar el texto a su curso específico de instrucción. Los capítulos de la Parte I (“Fundamentos”) se pueden considerar como texto independiente; aquellos en la parte II (“Enfoques”) como en desarrollo gradual; pero aquellos en la Parte III (“Aplicaciones”) estarán desarrollándose con mucha mayor velocidad y requerirán que se monitoree la literatura científica. La separación entre “Enfoques” y “Aplicaciones” refleja estas tasas de cambio distintas.

Para ayudar al lector a organizar sus lecturas, se dan “Objetivos de aprendizaje” al inicio de cada capítulo. Además, se proporciona una sección de “Pregúntese” después de cada sección principal, misma que está diseñada para estimularlo a pensar de manera crítica acerca del material que acaba de leer. Por último, al final de cada capítulo, se ofrecen “Preguntas de aprendizaje” que le dan la oportunidad de evaluar el conocimiento recién adquirido, así como su comprensión.

No obstante, es importante que *usted* labre su propio camino a través del presente libro. La mejor manera de *adentrarse* en un tema es empezar con lo que nos es familiar. Es posible que quiera dar una lectura superficial a algunos de los capítulos que despierten su interés inmediato antes de leer de forma más sistemática. Aun así, sería sensato leer el capítulo 1 (la introducción) primero a fin de obtener una perspectiva conceptual general de la psicología biológica. Sin embargo, usted debería elegir cómo viajar a lo largo del libro; así desarrollará su comprensión única de lo que es la psicología biológica. Cualquiera que sea la ruta que trace, recuerde que la psicología biológica trata acerca de *usted* y que mientras más sepa acerca de los procesos biológicos de la mente, más sabrá acerca de lo que lo hace ser como es. Feliz viaje.

Reconocimientos

Tengo una deuda de gratitud con las muchas personas involucradas en la planeación, preparación y producción de la presente obra; su experiencia, generosidad y paciencia han ayudado a formar este libro en una multitud de maneras.

Originalmente, el profesor Peter Smith (editor de Series de los libros de psicología “Comprenda” de Blackwell) me sugirió que escribiera una propuesta para un libro. Aunque ya ha pasado bastante tiempo desde entonces, espero que no haya tenido razón de dudar de su elección de autor. Hubo dos evaluadores anónimos que me ofrecieron generosas recomendaciones, su crítica informada e informativa y quienes me guiaron desde la propuesta original hasta la versión final. Les estoy especialmente agradecido por su tolerancia de la estructura propuesta y por el énfasis en la psicología biológica. La estructura y contenido finales le deben mucho a sus sabios consejos.

Los editores de comisiones de Blackwell, primero Martin Davies y después Sarah Bird, me proporcionaron apoyo y aliento constante a lo largo del periodo de redacción, a pesar de los límites de tiempo excedidos, a menudo con pocas señales de progreso. Sus asistentes editoriales, Lindsay Howarth y William Maddox me ofrecieron un balance perfecto entre apoyo y regaños amistosos para lograr que terminara el libro; durante las etapas tardías, William me mantuvo alerta. El personal de producción de Blackwell merece mi reconocimiento, especialmente Joanna Pyke, quien coordinó la producción final.

Un número de colegas generosamente leyeron porciones del libro. El Dr. Ulrich Ettinger (Universidad McGill, Canadá) y la Dra. Veena Kumari (Instituto de Psiquiatría, Londres) leyeron varios capítulos. El Sr. Adam Perkins (Goldsmiths College) leyó varios de los primeros capítulos y me ayudó con la compilación de referencias. El Dr. Peter Chadwick me ofreció su perspectiva muy particular acerca de la experiencia de la esquizofrenia. El Prof. Max Velmans (Goldsmiths College) realizó comentarios acerca de cuestiones filosóficas, incluyendo algunas de conciencia. La Dra. Susan Blackmore proporcionó valiosas críticas acerca del capítulo final de cognición y conciencia. El Dr. Alan Pickering (Goldsmiths College), el Prof. Neil McNaughton (Universidad de Otago, Nueva Zelanda) y el Prof. Phil Reed (Universidad de Gales en Swansea) leyeron el capí-

tulo acerca de aprendizaje y plasticidad neuronal. El Prof. Robert Plomin leyó la presentación de genética estadística y molecular (incluyendo la totalidad del capítulo 2) y su retroalimentación fue tanto tranquilizadora como invaluable para clarificar los conocimientos actuales en este campo importante, aunque complejo. El Prof. Richard Dawkins (Universidad de Oxford) ofreció información acerca del conocimiento de Darwin sobre los experimentos de crianza de Mendel. Estoy en deuda con el finado Profesor Jeffrey Gray (Instituto de Psiquiatría, Londres), quien me permitió examinar una versión previa a la publicación de su libro del 2004 acerca de la conciencia, misma que inspiró el último capítulo, y quien participó en un debate por correo electrónico en relación con su teoría de la conciencia; su amplia influencia científica sobre mis ideas e investigaciones es evidente a lo largo de la presente obra.

Un “gracias” muy especial al Dr. Frederick Toates (Open University), quien leyó el manuscrito completo y proporcionó retroalimentación línea por línea. Su lectura fue “más allá del llamado del deber” de un revisor de textos y realmente fui afortunado de que fuera tan generoso al compartir sus conocimientos y experiencia como importante autor de un texto de psicología biológica ya firmemente establecido en el mercado. Hubieran existido muchos más errores de no ser por la contribución del Dr. Toates.

También agradezco profundamente al Goldsmith College (Universidad de Londres), mi empleador anterior, primero por proporcionarme una beca Hoggart Research Fellowship and Research Leave (2003-2004) con permiso de ausencia y más adelante, después de que se me designara a la Universidad de Gales en Swansea, por asignarme una beca Visiting Fellowship (2004) que me permitió terminar este libro durante mi transición entre designaciones.

El autor y los editores agradecen a los siguientes por el permiso para reproducir materiales:

Figura 2.8: C. Patterson, figura 5.2 de *Evolution*. Londres: Natural History Museum, 1999. Copyright © 1999 del Natural History Museum, Londres. Reimpreso con permiso del Natural History Museum.

Figura 2.12: C. Patterson, figura 4.8 de *Evolution*. Londres: Natural History Museum, 1999. Copyright © 1999 del Natural History Museum, Londres. Reimpreso con permiso del Natural History Museum.

Figure 2.13: M. Ridley, cuadro 2.1, de *Evolution*, 3a. ed. Oxford: Blackwell Publishing, 2003. Copyright © 2003 de M. Ridley. Reimpreso con permiso de Blackwell Publishing Ltd.

Figura 2.21: Edward O. Wilson, figura 5.9, p. 119, de *Sociobiology: The New Synthesis*. Cambridge, MA: The Belknap Press of Harvard University Press, 1975. Copyright © 1975, 2000 del Presidente y Miembros del consejo, Harvard University. Reimpreso con permiso de Harvard University Press.

Figura 3.7: H. Gleitman, de Wilder Penfield & Theodore Rasmussen, *The Cerebral Cortex of Man*. McMillan, 1950. Copyright © 1950 de McMillan. Reimpreso con permiso de The Gale Group.

Figura 4.1: J. P. J. Pinel, adaptado de la figura 3.5 en *Biopsychology*, 4a. ed. Boston, MA: Allyn & Bacon, 2000. Copyright © 2000 de Pearson Education. Adaptado con permiso de la editorial.

Figura 4.5: S. M. Stahl, adaptado de las figuras 4.15 a 4.17, de *Essential Pharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Application*, 2a. ed. Nueva York: Cambridge University Press, 2000. Copyright © 2000 de S. M. Stahl. Adaptado con permiso del autor y de Cambridge University Press.

Figura 5.1: Frederick H. Martini, Michael J. Timmons y Robert B. Tallitsch, figura 18.3, p. 470, de *Human Anatomy*, 5a. ed. Glenview, IL: Pearson, 2006. Copyright © 2006 de Frederick H. Martini, Inc y Michael J. Timmons. Adaptado con permiso de Pearson Education, Inc.

Figura 5.2: F. Toates, adaptado de *Biological Psychology: An Integrative Approach*. Harlow: Pearson. Copyright © 2001 de Pearson Education. Adaptado con permiso de la editorial.

Figura 5.3: Dan R. Kenshalo, figura 10.7, de *The Skin Senses*. Springfield, IL: Charles C. Thomas Publisher Ltd., 1968. Copyright © 1968 de Charles C. Thomas Publisher Ltd. Reimpreso con permiso de la editorial.

Figura 5.4: N. R. Carlson, figura 7.25, de *Psychology of Behaviour*, 8a. ed. Londres: Allyn y Bacon, 2004. Copyright © 2004 de Pearson Education. Reimpreso con permiso de la editorial.

Figura 5.8: Frederick H. Martini, Michael J. Timmons y Robert B. Tallitsch, figura 18.8, p. 475, de *Human Anatomy*, 5a. ed. Glenview, IL: Pearson, 2006. Copyright © 2006 de Frederick H. Martini, Inc y Michael J. Timmons. Adaptado con permiso de Pearson Education, Inc.

Figura 5.9: N. R. Carlson, figura 7.33, de *Psychology of Behaviour*, 8a. ed. Londres: Allyn y Bacon, 2004. Copyright © 2004 de Pearson Education. Reimpreso con permiso de la editorial.

Figura 5.13: N. R. Carlson, figura 7.9, de *Psychology of Behaviour*, 8a. ed. Londres: Allyn y Bacon, 2004. Copyright © 2004 de Pearson Education. Reimpreso con permiso de la editorial.

Figura 5.18: N. R. Carlson, adaptado de la figura 6.6, p. 167, de *Psychology of Behaviour*, 8a. ed. Londres: Allyn & Bacon, 2004. Copyright © 2004 de Pearson Education. Reimpreso con permiso de la editorial.

Figura 5.19: H. J. A. Dartnell, J. K. Bowmaker y J. D. Mollon, figura en 'Human visual pigments: Microspectrophotometric results from the eyes of seven persons', p. 220, de *Proceedings of the Royal Society in London, B*. Londres: The Royal Society, 1983. Copyright © 1983 de The Royal Society. Adaptado con permiso de The Royal Society.

Figura 5.22: Frederick H. Martini, Michael J. Timmons y Robert B. Tallitsch, figura 18.25, p. 492, de *Human Anatomy*, 3ª ed. Upper Saddle River, NJ: Prentice Hall, 2000. Copyright © 2000 de Frederick H. Martini, Inc y Michael J. Timmons. Reimpreso con permiso de Pearson Education, Inc.

Figura 5.28: N. R. Carlson, adaptado de la figura 6.20, de *Psychology of Behaviour*, 2a. ed. Boston: Allyn y Bacon, 1981. Copyright © 1981 de Pearson Education. Adaptado con permiso de la editorial.

Figura 6.7: N. R. Carlson, adaptado de las figuras 10.2 y 10.4, de *Psychology of Behaviour*, 6a. ed. Londres: Allyn y Bacon, 1998. Copyright © 1998 de Pearson Education. Adaptado con permiso de la editorial.

Figura 6.9: A. J. Vander *et al.*, adaptado de la figura 19.1, *Human Psychology*. Nueva York: McGraw-Hill, 1994. Copyright © 1994 de McGraw-Hill. Adaptado con permiso de The McGraw-Hill Companies.

Figura 7.13: S. Exner, de *Entwurf zu einer physiologischen Erklärung der psychischen Erscheinungen*. Leipzig y Viena: Franz Deuticke, 1894; figura, p. 164.

Figura 7.23 N. R. Carlson, adaptado de la figura 14.8, de *Psychology of Behaviour*, 6a. ed. Londres: Allyn y Bacon, 1998. Copyright © 1998 de Pearson Education. Adaptado con permiso de la editorial.

Figura 7.24: N. R. Carlson, adaptado de la figura 14.5, de *Psychology of Behaviour*, 6a. ed. Londres: Allyn y Bacon, 1998. Copyright © 1998 de Pearson Education. Adaptado con permiso de la editorial.

Figura 7.25: N. R. Carlson, adaptado de las figuras 14.10 y 14.7, de *Psychology of Behaviour*, 6a. ed. Londres: Allyn & Bacon, 1998. Copyright © 1998 de Pearson Education. Adaptado con permiso de la editorial.

Figura 8.2: Barbara Wilson, figura 19.1 (redibujada), de *Case Studies un Neuropsychological Rehabilitation*. Nueva York: Oxford University Press, 1998. Copyright © 1998 de Oxford University Press, Inc. Reimpreso con permiso de la editorial.

Figura 8.4: J. P. J. Pinel, adaptado de la figura 16.6 en *Biopsychology*. Londres: Allyn y Bacon, 1990. Copyright © 1990 de Pearson Education. Adaptado con permiso de la editorial.

Figura 8.5: Arthur L. Benton, K. de S. Hamsher, N. R. Varney y O. Spreen, 'figura' de *Contributions to Neuropsychological Assessment: A Clinical Manual*, 2. Nueva York: Oxford University Press, 1983 Copyright © 1983, 1994 de Oxford University Press, Inc. Utilizado con permiso de Oxford University Press, Inc.

Figura 8.6: R. M. Reitan y D. Wolfson, 'figura: Trail Making Test,' de *The Halstead-Reitan Neuropsychological Test Battery: Theory and Clinical Interpretation*, 2. Tucson, AZ: Neuropsychology Press, 1993. Copyright © 1993 de R. M. Reitan.

Figura 9.1: G. D. Wilson, figura 8 en 'Personality, time of day and arousal', pp. 153-68 de *Personality and Individual Differences* 11. Elsevier Science, 1990. Copyright © 1990 de Personality and Individual Differences. Reimpreso con permiso de Elsevier.

Figura 9.2: M. Dawson, A. Schell y D. Filion, figura 10.4 en 'The electrodermal system', pp. 295-324 de John T Cacioppo y L. G. Tassinary, *Principles of Psychophysiology: Physical, Social and Inferential Elements*. Cambridge: Cambridge University Press, 1990. Copyright © 1990 de Cambridge University Press. Reimpreso con permiso de la editorial.

Figura 9.3: J. Papillo y D. Schapiro, figura 14.4 en 'The cardiovascular system', pp. 456-512 de John T. Cacioppo y L. G. Tassinary, *Principles of Psychophysiology: Physical,*

Social and Inferential Elements. Cambridge: Cambridge University Press, 1990. Copyright © 1990 de Cambridge University Press. Reimpreso con permiso de la editorial.

Figura 9.4: J. Cacioppo, L. Tassinari y A. Fridlund, figura 11.5 en 'the skeletomotor system', pp. 325-84 de John T Cacioppo y L. G. Tassinari, *Principles of Psychophysiology: Physical, Social and Inferential Elements*. Cambridge: Cambridge University Press, 1990. Copyright © 1990 de Cambridge University Press. Reimpreso con permiso de la editorial.

Figura 10.1: W. J. Ray, figura 12.2 en 'The electrocortical system', pp. 385-412 de John T. Cacioppo y L. G. Tassinari, *Principles of Psychophysiology: Physical, Social and Inferential Elements*. Cambridge: Cambridge University Press, 1990. Copyright © 1990 de Cambridge University Press. Reimpreso con permiso de la editorial.

Figura 10.2: W. J. Ray, adaptado de la figura 12.1 en 'The electrocortical system', pp. 385-412 de John T. Cacioppo y L. G. Tassinari, *Principles of Psychophysiology: Physical, Social and Inferential Elements*. Cambridge: Cambridge University Press, 1990. Copyright © 1990 de Cambridge University Press. Reimpreso con permiso de la editorial.

Figura 10.3: M. Coles, G. Gratton y M. Fabiano, figura 13.2 en 'Event-related brain potentials', pp. 413-55 de John T. Cacioppo y L. G. Tassinari, *Principles of Psychophysiology: Physical, Social and Inferential Elements*. Cambridge: Cambridge University Press, 1990. Copyright © 1990 de Cambridge University Press. Reimpreso con permiso de la editorial.

Figura 11.1: N. R. Carlson, figura 5.20, de *Psychology of Behaviour*, 6a. ed. Londres: Allyn y Bacon, 1998. Copyright © 1998 de Pearson Education. Adaptado con permiso de la editorial.

Figura 11.2: N. R. Carlson, adaptado de la figura 5.27, de *Psychology of Behaviour*, 6a. ed. Londres: Allyn y Bacon, 1998. Copyright © 1998 de Pearson Education. Adaptado con permiso de la editorial.

Figura 11.3: N. R. Carlson, adaptado de la figura 5.30, de *Psychology of Behaviour*, 6a. ed. Londres: Allyn y Bacon, 1998. Copyright © 1998 de Pearson Education. Adaptado con permiso de la editorial.

Figura 11.4: N. R. Carlson, figura 5.6, de *Psychology of Behaviour*, 6ª ed. Londres: Allyn y Bacon, 1998. Copyright © 1998 de Pearson Education. Adaptado con permiso de la editorial.

Figura 13.1: R. Plomin, J. D., DeFries, G. E., McClearn y P. McGuffin, figura 3.9, de *Behavioral Genetics*, 4a. ed. Nueva York: Worth, 2001. Copyright © 1980, 1990, 1997, 2001 de W. H. Freeman and Company. Reimpreso con permiso de W. H. Freeman y Company/Worth Publishers.

Figura 13.9: S. H. Friend y R. B. Stoughton, basado en un detalla de 'How arrays work' en 'The magic of microrays', pp. 44-53 de *Scientific American*, feb. 2002. Copyright © 2002 de Jared Schneidman. Adaptado con permiso del autor.

Figura 14.2: Y. I. Sheline, figura 1 en 'Neuroimaging studies of mood disorder effects on the brain', pp. 338-52 de *Biological Psychiatry* 54, 2003. Copyright © 2003 de Society

of Biological Psychiatry. Reimpreso con permiso de the Society of Biological Psychiatry and Elsevier.

Figura 15.4: G. Matthews, I. J. Deary and M. C. Whiteman, figura 9.7, de *Personality Traits*, 2a. ed. Cambridge: Cambridge University Press, 2003. Copyright © 2003 de Cambridge University Press. Reimpreso con permiso de la editorial y de los autores.

Figura 16.2: I. I. Gottesman y T. D. Gould, figura 2 en ‘The endophenotype concept in psychiatry: Ethymology and strategic intentions’, pp. 636-45 de *American Journal of Psychiatry* 160, 2003. Copyright © 2003 de The American Psychiatric Association. Reimpreso con permiso de The American Journal of Psychiatry.

Figure 16.5: A. Shaner, G. Miller y J. Mintz, basado en la figura 1 de ‘Schizophrenia as one extreme of a sexually selected fitness indicator’, pp. 101-9 de *Schizophrenia Research* 70, 2004. Copyright © 2004 de Elsevier BV. Adaptado con permiso de Elsevier.

Figura 17.4: J. A. Gray y N. McNaughton, adaptado de la figura 1.8, p. 30, en *The Neuropsychology of Anxiety: An Enquiry into the functions of the Septo-Hippocampal system*, 2a. ed. Oxford: Oxford University Press, 2000. Copyright © 2000 de J. A. Gray y N. McNaughton. Adaptado con permiso de Oxford University Press.

Figura 17.5: D. C. Blanchard y R. J. Blanchard, figura, pp. 188-99 de N. McNaughton y G. Andrews, *Anxiety*. Dunedin: Otago University Press, 1990. Copyright © 1990 de Otago University Press. Reimpreso con permiso de la editorial.

Figura 17.7: J. A. Gray y N. McNaughton, adaptado de la figura 5.1, en *The Neuropsychology of Anxiety: An Enquiry into the functions of the Septo-Hippocampal system*, 2a. ed. Oxford: Oxford University Press, 2000. Copyright © 2000 de J. A. Gray y N. McNaughton. Adaptado con permiso de Oxford University Press.

Figura 17.8: J. A. Gray y N. McNaughton, figura 2.3, en *The Neuropsychology of Anxiety: An Enquiry into the functions of the Septo-Hippocampal system*, 2a. ed. Oxford: Oxford University Press, 2000. Copyright © 2000 de J. A. Gray y N. McNaughton. Adaptado con permiso de Oxford University Press.

Figura 18.4: J. M. Wolfe, figura 2 en ‘Cognitive neuroscience. How do you pay attention?’, pp. 813-15 de *Nature* 400, 1999. Copyright © 1999 de J. M. Wolfe. Reimpreso con permiso del autor y de Nature.

Figura 18.5: Toates, adaptado de la figura 1 en ‘The interaction of cognitive and stimulus-response processes in the control of behaviour’, pp. 59-83 de *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 22, 1997. Copyright © 1997 de Neuroscience and Biobehavioral Reviews, Adaptado con permiso de Elsevier.

Introducción

OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

El lector podrá:

1. Discutir los temas conceptuales en psicología biológica.
2. Describir el enfoque neuropsicológico de Donald Hebb a los sistemas nerviosos conceptual y real.
3. Comparar y contrastar los enfoques filosóficos acerca del problema mente-cuerpo.
4. Describir el significado de “reduccionismo” y evaluar su papel en la ciencia.
5. Explicar por qué y cómo se analizó el cerebro de Albert Einstein.

Todo pensamiento, toda emoción y todo deseo que haya tenido usted alguna vez o que llegue a tener es producto de su cerebro. Por tanto comprender el cerebro tiene una importancia fundamental para comprender la mente, y para comprenderle a *usted*. Pero, ¿qué se quiere decir cuando se habla de que la mente es “producto” del cerebro? ¿Es lo mismo que afirmar que la mente se *reduce* al cerebro o que el cerebro es el *causante* de la mente? Por tradición, las respuestas para estas preguntas se derivan de la ciencia filosófica, pero de la ciencia empírica ahora se obtienen datos que están reemplazando rápidamente a dicha especulación.

Este capítulo proporciona una introducción a algunos de los temas centrales que se abordan en este libro, al trazar un mapa intelectual de las muchas teorías, enfoques y aplicaciones que encontraremos en nuestro viaje a través de la psicología biológica. Para *comprender*, primero debemos *pensar*, y para pensar debemos tener en mente una estructura general que nos ayude a organizar las nuevas ideas dentro de un todo coherente. Webster (2003) presenta un debate, utilizando ejemplos ilustrativos tomados de la vida cotidiana (p. ej., el debate sobre la cannabis), para demostrar el tipo de temas que es necesario tomar en consideración cuando se piensa en temas biológicos.

Consideraciones acerca de la psicología biológica

La psicología biológica tiene en común con todas las ramas de la psicología el ser interdisciplinaria y ubicarse dentro de una compleja interrelación filosófica y científica. Por tanto, ¿cuál es la mejor manera de *comprender* la psicología biológica? El siguiente análisis deberá resultar útil como guía para la lectura de los capítulos subsiguientes.

Distinción entre *software/mente* y *hardware/cerebro*

Una distinción de las relaciones mente-cerebro es equivalente a la que se hace entre *software* y *hardware*. A lo largo de la historia de la psicología ha sido reiterativo vincular los procesos psicológicos con la tecnología de la comunicación. En la década de 1940 se comparaba el cerebro con un intercambio telefónico. En la actualidad, el cerebro y la mente se equiparan con una computadora digital, estableciendo una clara distinción entre *hardware* y *software*. El cerebro puede considerarse como el *hardware* (es decir, las unidades de procesamiento comparables con la unidad central procesadora, o CPU, de una computadora) y la mente como el *software*. El lenguaje es un buen ejemplo. Con base al trabajo original de Noam Chomsky durante la década de 1950, actualmente se cree que nacemos con una *capacidad* innata para aprender un lenguaje (una estructura gramatical universal que subyace a todos los idiomas). Sin embargo, las diferentes comunidades hablan idiomas diferentes; es decir, adquieren un *software* diferente (palabras, pronunciación, etc.), su lenguaje es adquirido por medio de la interacción con el ambiente (aprendizaje). Aunque esta distinción es fácil de romper (véase capítulo 18), no obstante resulta un útil *método de razonamiento*.

Condiciones necesarias y suficientes

Resulta útil pensar en las relaciones cerebro-conducta en términos de dos tipos de condiciones: *necesarias* y *suficientes*. En primer término, se requiere de condiciones *necesarias* para que la conducta se muestre. En el caso de la adquisición del lenguaje se requiere de un cerebro con la capacidad para adquirir dicho lenguaje. Sin embargo, poseer la capacidad no es lo mismo que adquirir el lenguaje. En segundo lugar, se necesita la condición *suficiente* de la exposición a un ambiente lingüístico para que se aprenda un lenguaje específico. En consecuencia, es útil considerar que el *hardware* del cerebro confiere un *potencial* psicológico, pero que la interacción entre el cerebro y el ambiente es lo que conduce a lograr ese potencial.

Procesos y producto

Gran parte de la actividad del cerebro no es accesible para la mente consciente. Por ejemplo, cuando enunciamos una oración estamos conscientes de la oración final, a menudo sólo después de que la pronunciamos, pero no de los procesos que condujeron a su construcción. Este ejemplo destaca un aspecto fundamental acerca de la relación mente-cerebro; es decir, los procesos cerebrales no tienen una correspondencia directa con los contenidos psicológicos que dominan la conciencia. Se cree que en gran medida no estamos conscientes del *proceso* cognoscitivo y sólo tenemos conciencia de sus *productos* expresados en un “lenguaje de alto nivel” que difiere del código neurológico más básico utilizado en la computación (procesamiento) del cerebro-mente. Es posible que esta distinción entre procesos de alto y bajo niveles se entienda al compararla con la manera en que las computadoras digitales utilizan estos procesos de nivel diferente.

Al escribir este libro estoy plasmando esta oración en un programa de procesamiento de textos de una computadora (Word Microsoft) y las letras/palabras que usted lee aparecen en mi pantalla de computadora de manera muy parecida a como aparecen en la página de su libro. Pero mi computadora no comprende una sola palabra de lo que he escrito y no necesita hacerlo. No obstante, si ahora hago clic en el menú *archivo* y marco *guardar*, la computadora obedece mi orden. Pero no sabe lo que significa *guardar*; entonces, ¿cómo es que guarda de hecho mi documento?

Las computadoras digitales sólo procesan el siguiente tipo de información:

```
0101001010101000001010101010101010101010101010101010101010000010111101001010101000
101000101011101001010101000011110010101001010101010101010101001010100000101010
01010101011101001001001010010100000100111010100101010010
```

Estos ceros y unos corresponden a los estados de “encendido” y “apagado” del chip de silicón que procesa la información: son un *código mecánico*. Pues bien, ¿cómo sabe mi computadora cuándo debe *guardar*? Esto se logra a través de un programa compuesto también por ceros y unos, que *traduce* los símbolos que he escrito a un código mecánico que el procesador de la computadora puede computar. Una vez que ha procesado esta información, presenta el resultado, a través de un programa de *retraducción*, de nuevo expresado en símbolos que yo pueda entender: las letras/palabras en mi pantalla. Cuando se corrompen los datos en ceros y unos, o falla el programa de (re)traducción, lo que veo en mi pantalla es un producto que, para mí, carece de sentido. Como analogía, si usted es bilingüe, entonces posee lenguajes de “mayor nivel”: pueden parecer y sonar diferentes, pero cuando se traducen a un código común (digamos, un tercer idioma), se vuelven iguales.

Hace unos años, antes de la aparición del sistema operativo Windows y de los menús desplegados, estos procesos mecánicos eran más evidentes. Bien podía ser que se necesitara programar la computadora en un código mecánico de ceros y unos (una tarea larga y tediosa) o que se utilizara algún lenguaje de alto nivel (p. ej., Pascal) para escribir instrucciones semejantes al inglés que el procesador central de la computadora pudiese entender luego de traducirlos. Ahora, la computadora se enciende y se hace clic en el icono y, ¡listo!, ocurren las cosas. De la misma manera parecen suceder las cosas en nuestro cerebro-mente, pero este proceso natural oculta niveles no visibles de la complejidad computacional: esto es cierto en el caso de las computadoras al igual que en el caso del cerebro-mente.

Causa y efecto

En común con las otras ciencias, la psicología biológica se enfoca en la importancia fundamental de distinguir entre *causa* y *efecto*. Este enfoque contrasta con algunas áreas de la psicología, y de las ciencias sociales en general, que con más frecuencia se ocupan de explicar las *asociaciones* entre diferentes tipos de datos. Por ejemplo, la mayoría de la psicología social se ocupa de explicar datos observacionales y la psicología diferencial trata en gran medida de la descripción de la covariación observada en las variables de personalidad y de inteligencia. A menudo, no existe interés en las relaciones causales; de hecho, en algunas áreas de la psicología existe la creencia de que los fenómenos psicológicos *no pueden* reducirse a constructos y procesos biológicos. En otras áreas de la psicología (p. ej., psicología cognoscitiva), no existe preocupación con la realidad biológica subyacente, sino más bien con el desarrollo de teorías a un nivel determinado de explicación (p. ej., teorías computacionales). La psicología biológica intenta reducir los datos a su nivel más simple, formalizados en relaciones causa-efecto y formulados en términos reduccionistas.

Continuidad filogenética

La psicología biológica utiliza las observaciones y experimentos que se realizan con diferentes animales; en contraste, casi todas las demás ramas de la psicología estudian sólo a un animal: el *Homo sapiens*. Esta elección de especie proviene de varios factores. En primer lugar, es posible que simplemente estemos interesados en los seres humanos (p. ej., en la investigación sobre interacción social) o podría ser que quisiéramos estudiar una característica de esta especie (p. ej., el lenguaje). En segundo lugar, aunque dicho de manera menos clara, existe la creencia ampliamente difundida en psicología de que la investigación con animales que no sean humanos es incapaz de producir información útil acerca de nuestra especie. Casi con toda seguridad, esta creencia es falsa y quizás es un residuo intelectual del *dualismo*; es decir, la creencia de que mente y cuerpo son independientes (véase más adelante).¹ Junto con esta creencia, existe la idea de que los seres humanos son *cualitativamente* diferentes de otras especies. También, a menudo existe la falsa creencia de que las herramientas experimentales que se emplean para estudiar a los animales no humanos (p. ej., experimentos de condicionamiento; véase capítulo 7) se consideran mínimas las aportaciones para el estudio de la compleja mente humana. Además, con frecuencia se piensa que las funciones cognitivas superiores, en especial nuestra capacidad para el lenguaje, nos separan lo suficiente de los animales no humanos como para hacer que cualquier comparación carezca de significado. En el capítulo 2 veremos que la evolución y genética darwinista colocan a los seres humanos en un *continuum filogenético* con otros animales; no nos diferencian más de otros animales de lo que distinguen a un ave de una ballena. De hecho, lo que hace la teoría de Darwin es robarnos nuestra arrogancia como especie: en la perspectiva general del mundo natural, no somos mejores ni peores que cualquier otra especie.

Perspectiva social vs. biológica

Es un tanto desafortunado que con frecuencia las perspectivas social y biológica se consideren independientes; de hecho, a menudo se ven como enfoques opuestos, mutuamente incompatibles. Sin embargo, la investigación biológica tiene mucho que decir acerca de temas que hasta hace poco tiempo se pensaba que tenían una naturaleza esencialmente social y la investigación social tiene importantes implicaciones para la manera en que se relacionan el cerebro y la conducta. En la actualidad existe una incipiente “neurociencia de la conducta social” (p. ej., Easton y Emery, 2005). La mayoría de los efectos importantes del cerebro sobre la conducta dependen de la información ambiental y esta información es importante para el modo en que la mente estructura el ambiente social. Por ejemplo, aunque es posible que existan influencias genéticas en la agresión, los tipos de estímulos que activan las respuestas agresivas son ambientales y el significado e interpretación dados a estos estímulos pueden reestructurarse (aprenderse), lo cual altera el comportamiento en sí. Por tanto, el subyacente cerebral de la agresión sólo es un *potencial* (condición necesaria); el ambiente social, y nuestra interpretación cognoscitiva acerca de él, son el *potenciador* (condición suficiente). Esta línea de razonamiento ha resultado notablemente exitosa en la terapia cognoscitiva conductual, que reestructura el pensamiento de los pacientes que tienen padecimientos clínicos (p. ej., depresión). Con frecuencia, mientras más aprendemos sobre genética y neurofisiología, más importancia necesita concederse a los factores ambientales y sociales (Hebb, 1949).

Aceptación de la teoría

Lograr una verdadera comprensión y apreciación de la teoría no es fácil. Algunas teorías se prestan a una aceptación más inmediata que otras. Por tanto, debemos tener cuidado

en no basar nuestra apreciación en la credulidad personal. Un buen ejemplo de esto es la teoría de la evolución de Charles Darwin (capítulo 2). A finales de la década de 1850, luego de 30 años de reprimir el deseo de publicar su teoría de la selección natural, Darwin se enteró en una carta de su colaborador, Alfred Russell Wallace (1823-1913), de que éste había desarrollado también una teoría de la evolución basada en el principio de la selección natural. Esta carta forzó a Darwin a apresurarse a imprimir su ahora famoso *Origen de las especies* (1859). No obstante, un año antes de su publicación, en 1858, se leyeron artículos conjuntos de Darwin y Wallace en la Linnean Society. El anuncio público de una de las teorías más importantes en ciencia fue recibido con poco entusiasmo. De hecho, Thomas Bell, Presidente de la Linnean Society, en su discurso inaugural ante la sociedad ese mismo año, opinó: “De hecho, el año que ha transcurrido no ha estado marcado por ninguno de esos sorprendentes descubrimientos que de inmediato revolucionan, por decirlo así, el área científica sobre la cual versan.” Como comentó el filósofo de la ciencia Browne (2002, p. 42), “Aunque suficientemente precisa en el corto plazo, la afirmación de Bell estaría destinada a conocerse como uno de los errores más desafortunados de juicio en la historia de la ciencia.”

Por tanto, es posible que alguien razonable quisiera reflexionar sobre la teoría y su evidencia de apoyo antes de llegar con demasiada precipitación a una conclusión. De otro modo, como señaló Einstein:

Aquel que intenta erigirse en juez en el campo de la verdad y conocimiento se irá a pique ante la risa de los Dioses.

Problemas y misterios científicos

A veces, en ciencia se distingue entre *problemas* y *misterios*. Los *problemas* son preguntas científicas que aún necesitan respuesta (p. ej., cómo procesa la corteza los colores) y el tipo de investigación necesaria es bastante obvio. Por otro lado, los *misterios* se refieren a asuntos científicos que son importantes pero difíciles de conceptualizar y de ninguna manera resulta obvio cómo deben abordarse. Un buen ejemplo de un misterio en psicología es el fenómeno de la conciencia (p. ej., la *experiencia* del color). Parte de la dificultad proviene de la incapacidad para enmarcar con precisión el problema; el inconveniente de cómo enmarcar un problema se encuentra en toda la ciencia y en la psicología biológica, pero es más obvio en el caso de los llamados misterios. Existen considerables debates dentro de la literatura sobre la conciencia y, aunque se sospecha que la conciencia es una función del cerebro, no existen criterios *aceptados* según los cuales se puedan investigar de manera empírica sus cualidades (este problema se relaciona con la existencia de diferentes definiciones de conciencia que existen; véase capítulo 18). Por supuesto, sólo porque en la actualidad no pueda hacerse no significa que nunca podrá lograrse: “Nuestro fracaso para no haber resuelto hasta este momento un problema no significa que no se pueda resolver” (Hebb, 1949, p. xiii). La historia de la ciencia consiste de misterios incomprensibles que se han convertido en humildes problemas a través de la aplicación del método científico. (Para una discusión sobre el método científico en relación con la psicología biológica, consulte la página [www.blackwellpublishing.com/corr/.](http://www.blackwellpublishing.com/corr/))



¿Qué características únicas tiene la perspectiva biológica en psicología?

Un enfoque hebbiano: sistemas nerviosos conceptual y central

La orientación teórica de este libro se fundamenta en gran medida en el pensamiento original del neuropsicólogo Donald Hebb (1949, 1955), quien hizo mucho por influir el

desarrollo de áreas enteras de la psicología. Su influencia es evidente a lo largo de este libro, ya sea en términos de su propio trabajo (p. ej., plasticidad neuronal en el capítulo 7) o en la obra de otros autores (p. ej., el enfoque neuropsicológico de Jeffrey Gray, en los capítulos 17 y 18). Este enfoque tiene varias características distintivas. En primer lugar, la neuropsicología propuesta por Hebb está contenida en la siguiente cita (Hebb, 1949, p. xiii):

La psicología moderna da totalmente por sentado que el comportamiento y la función neural tienen una correlación perfecta, que uno es la causa del otro. No existe alma o fuerza vital independiente que de vez en cuando meta la mano en el cerebro y cause que las células neuronales hagan lo que no harían de otra manera. Por supuesto, de hecho ésta es sólo una propuesta de trabajo en tanto que existan aspectos inexplicables de la conducta esta propuesta de trabajo es necesaria y no existe una evidencia real que diga lo contrario.

Las neurociencias son complejas, lo cual plantea un desafío para lograr por lo menos una comprensión superficial de sus principales teorías y hallazgos. Se requiere de alguna manera de quitar la paja en esta complejidad para enfocarse en los temas más importantes. Hebb propuso que un modo de lograr esta claridad consiste en distinguir entre dos tipos de sistema nervioso: el *sistema nervioso conceptual* (snc) y el *sistema nervioso central* (SNC). Este enfoque *neuropsicológico* fue definido por Hebb (1949, p. vii) como el intento:

por conjuntar varias líneas diferentes de investigación en una teoría general de la conducta que intente cerrar la brecha entre la neurofisiología y la psicología, al igual que entre la psicología de laboratorio y los problemas en la clínica.

El sistema nervioso conceptual es un conjunto de procesos requeridos que llevan a cabo el procesamiento de información y que tienen un marco de referencia psicológico. Se forma a partir de datos conductuales y engloba teorías relacionadas con la estructura de los procesos que intervienen entre estímulos y respuestas. Hebb (1955) arguyó que la investigación debería partir del sistema nervioso conceptual (snc, que incluye los datos psicológicos) al sistema nervioso central (SNC, que comprende los procesos neurales). El snc es el andamiaje conductual alrededor del cual se construyen las teorías neuropsicológicas (Gray, 1975). El valor de este enfoque se puede observar en el debate naturaleza-crianza. Hebb (1953) señaló que la herencia y el ambiente determinan de manera conjunta la conducta, del mismo modo en que a un campo no se le define sólo por su longitud o solo por su amplitud, sino por *ambos*. (Véase figura 1.1.)

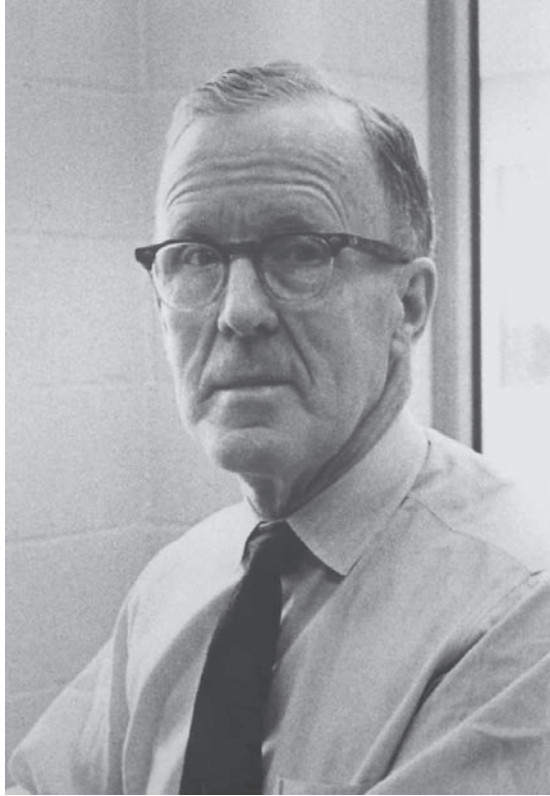
Hebb (1949) inspiró a toda una generación de científicos a través de su perspectiva psicológica y fisiológica conjunta y su importante contribución proviene de su punto de vista de que los problemas psicológicos son problemas fisiológicos, y viceversa, y que la mayor parte del progreso científico se logrará a través de la búsqueda de un enfoque verdaderamente interdisciplinario. Como expresó Hebb (1949, p. xii, cursivas añadidas):

Existe una considerable sobreposición entre los problemas de la psicología y los problemas de la neurofisiología y de ello se deriva la posibilidad (o *necesidad*) de ayuda recíproca.

A lo largo de este libro se hablará mucho sobre la naturaleza fisiológica, pero también sobre la naturaleza psicológica (p. ej., teoría del aprendizaje y redes neuronales en el capítulo 7); la inclusión de tales teorías y métodos psicológicos no es común en los trabajos acerca de psicología biológica, pero un *enfoque hebbiano* demanda tanto la perspectiva “neurológica” como la “psicológica”.²



¿Existe cualquier tipo de característica psicológica que parezca ir en contra de la teoría evolutiva por selección natural de Darwin?

**FIGURA 1.1**

Donald Hebb. (Cortesía de los archivos de McGill University.)

Filosofía de la mente

Ahora, antes de discutir los temas específicos de psicología biológica, es importante apreciar primero algunos de los principales debates en la filosofía de la mente; es decir, esa rama de la filosofía que se ocupa de la conceptualización de la mente humana y cómo se relaciona con el cerebro/cuerpo. Los temas que han dominado la discusión de la filosofía de la mente resumen algunos de los principales problemas que continúan influyendo en el pensamiento científico y la investigación actuales. Por tanto, para comprender la psicología biológica, que engloba la mente al igual que el cerebro, es útil tener, cuando menos, un esbozo general de los principales temas en esta área de la psicología.

Es posible que usted prefiera saltarse esta sección y regresar a ella al final del libro. Sin embargo, le sugiero que la lea ahora. Si siente que este material es difícil y oscuro, entonces cuando menos habrá logrado una importante comprensión de la filosofía: de acuerdo con el famoso filósofo Bertrand Russell:

La ciencia es lo que sabes. Filosofía es lo que no sabes.

Todo el mundo tiene confusión acerca de la filosofía, en especial los filósofos. Podría decirse que la única gente que entiende la filosofía es aquella que sabe que no la comprende del todo. Consideremos algunas de las principales posturas teóricas acerca de la relación mente-cuerpo.

Dualismo

El famoso filósofo francés René Descartes (1596-1650) afirmaba que la mente y el cerebro/cuerpo son esencialmente dos entidades independientes. De acuerdo con su postura,

ambas entidades pueden existir sin la otra, pero típicamente interactúan para crear la experiencia psicológica: las ideas en la mente necesitan afectar al cerebro/cuerpo a fin de que ocurra una acción (a través de la operación de los músculos); de igual manera, un corte en la piel (un evento corporal) conduce a la sensación de dolor en la mente consciente. Al adquirir conocimiento, el cuerpo proporciona el medio para adquirir información sensorial y la mente contribuye con las herramientas analíticas para comprender esta información. La influencia de esta teoría no puede sobreestimarse. Aunque es posible criticar la conclusión de Descartes, no hay duda de que hizo preguntas fundamentales sobre las relaciones mente-cerebro.

En un sentido importante, Descartes tenía razón. El simple conocimiento de la neurofisiología del cerebro no será suficiente para comprender las funciones *psicológicas* de la mente, pero sin duda será una condición *necesaria* para tal entendimiento. No sólo es necesario saber cómo están formados los cerebros, sino que también, y de manera crucial, es necesario saber cómo llevan a cabo sus funciones (computacionales o de procesamiento cognoscitivo). La idea de que la mente y el cuerpo/cerebro son entidades *verdaderamente* independientes no es algo que la mayoría de los psicólogos tengan en consideración; no obstante, es algo que aceptan de manera explícita algunos filósofos. Empero, el dualismo es aparente en las suposiciones de trabajo de muchos psicólogos, que continúan tratando al cerebro (es decir, la materia física/objetiva) y a la mente (es decir, la materia de la experiencia/subjetiva) como independientes: cuando menos en términos de cómo se les puede conceptualizar como problemas de investigación (véase capítulo 18).

Existen varias posturas filosóficas relacionadas con el debate entre mente y cuerpo/cerebro, entre ellas las siguientes:

Monismo

Esta postura filosófica afirma que la mente y el cuerpo/cerebro son idénticos y están formados por alguna materia común (entre las diversas teorías existen diferencias acerca de qué constituye esta materia). El monismo asume tres formas (Velmans, 2000), presentadas en orden descendente de importancia para la psicología biológica:

1. La mente no es más que un aspecto particular del cuerpo (fiscalismo). Este enfoque, que ahora domina en la psicología biológica, afirma que la mente no es más que un producto de la realidad física del cuerpo y de las funciones que satisface. Por ejemplo, la conciencia satisface la función de monitorear el éxito/fracaso de las conductas, lo cual proporciona retroalimentación útil para modificar acciones posteriores (véase el capítulo 18). Esta postura también se conoce como “teoría de identidad”.
2. Es posible que cuerpo y mente sean diferentes aspectos de una realidad más fundamental que no es mental ni física (llamada *teoría del aspecto dual* o *monismo neutral*).
3. Es posible que el cuerpo no sea más que la mente (*idealismo*). En un extremo, el obispo George Berkeley creía que el mundo objetivo no existe y que lo que percibimos está totalmente en la mente, que a su vez es parte de la mente de Dios. Esta teoría ha caído en desuso en la psicología moderna.

Teoría de identidad

La perspectiva más ampliamente aceptada entre los científicos acerca de las relaciones entre mente-cuerpo/cerebro es alguna forma de teoría de identidad. Esta teoría afirma

que todo suceso mental es idéntico a un suceso cerebral correspondiente; según esta postura, no es posible tener un suceso mental sin un suceso cerebral precedente, por lo cual, cuando el cerebro muere, la mente ya no puede existir.

Reduccionismo material

La teoría de identidad tiene dos variantes principales: la perspectiva de que los estados mentales no son otra cosa que estados físicos del cerebro (fiscalismo; p. ej., Crick, 1994) y el punto de vista de que los estados mentales no son más que la manera en que funcionan los sistemas físicos como el cerebro (funcionalismo; p. ej., Dennett, 1991).

Interaccionismo emergente

Sperry (1969, 1970) intentó cerrar la brecha entre los procesos mentales y la experiencia conciente. Afirmaba que *a*) la conciencia es una propiedad emergente de las redes neuronales en el cerebro y *b*) la actividad de las neuronas individuales sólo se puede entender a través de apreciar su sitio dentro de la red neuronal. De este modo, Sperry afirmaba que la *organización* de las neuronas es lo que da lugar a la mente. El enfoque de Sperry ofrece un buen argumento a favor de considerar a la psicología biológica como una disciplina integradora en las ciencias sociales y biológicas. La esencia de este enfoque es que se requieren diferentes niveles de explicación para aclarar las funciones a los niveles molecular, químico, neuroanatómico, neuropsicológico, cognoscitivo/conductual y social de la psicología. La postura de Sperry también se conoce como “dualismo de propiedades” porque asevera que la mente es un tipo especial de propiedad no física que surge cuando el cerebro físico logra un cierto nivel de complejidad (esta forma de dualismo debería contrastarse con el “dualismo de sustancias” de Descartes, que afirma que mente y cerebro son, en esencia, entidades independientes).

El interaccionismo emergente del tipo defendido por Sperry debe distinguirse de la variedad más sencilla de interaccionismo de Crick (1994) y otros autores; es decir, que es posible entender los sistemas complejos a través del conocimiento de *a*) las partes componentes y *b*) las maneras en que éstas interactúan para determinar la conducta final: no hay nada más que “emerja” de esta interacción, el producto final es inherente a las partes individuales (incluso la humedad del agua es inherente a la combinación de gases que la producen, aunque no de manera obvia). Según este punto de vista, el todo no es más que la suma de las partes (las partes individuales son más complejas de lo que con frecuencia se supone). Es decir, el conocimiento de la suma de las partes y de cómo se combinan es suficiente para explicar el producto final de la interacción. A menudo se dice que la humedad del agua no es inherente a los gases que forman el agua, pero este argumento confunde la naturaleza física del gas con nuestra experiencia de él.

Como es evidente, estas diferentes posturas filosóficas comparten muchas cosas y la mayoría tienen cierto grado de verdad. El psicobiólogo típico estaría a favor de las siguientes conclusiones: *a*) el cerebro y la mente requieren diferentes niveles de explicación y distintos tipos de herramientas; *b*) la mente es consecuencia del cerebro y tanto mente como cerebro existen en un solo sistema unitario e indivisible; *c*) la mente engloba procesos complejos que se forman a través de redes neuronales amplias en el cerebro; *d*) la localización de la función en el cerebro sólo es un primer paso para comprender la verdadera complejidad de la organización del cerebro, y *e*) finalmente, la comprensión del cerebro y de la mente se logrará a través de una teoría integrada que permita traducir los procesos cerebrales en procesos mentales, y viceversa.



¿Los debates filosóficos no son mucho más que especulaciones ociosas en ausencia de datos científicos?

Reduccionismo

La más popular de las herramientas teóricas del psicobiólogo es el *reduccionismo*. Éste asume dos formas: a) *reduccionismo metodológico* y b) *reduccionismo teórico*. Aunque a) y b) están estrechamente relacionados, no son idénticos. Si uno favorece el reduccionismo teórico, entonces esto necesariamente implica el reduccionismo metodológico; por el contrario, el reduccionismo metodológico no necesariamente implica reduccionismo teórico: es posible que se le haya elegido como el mejor enfoque de investigación disponible.

El reduccionismo teórico afirma que la complejidad de orden superior se puede entender mejor a través de analizar los procesos hasta sus unidades básicas de orden inferior. Este enfoque es esencial para la psicología biológica, donde la conducta se analiza en términos de ADN, neurotransmisores, neuronas, etc. Pero el reduccionismo teórico en psicología se enfrenta a un constante desafío. Con frecuencia se asevera que es necesario tener un enfoque “holístico” para comprender la enorme complejidad de la interacción entre cerebro y mente, y que el reduccionismo está destinado al fracaso. Por tanto, según este argumento, se reduce la psicología a la genética y la fisiología del cerebro y el cuerpo resulta simple, en el mejor de los casos. Los psicobiólogos defienden con firmeza su postura. Las siguientes citas reflejan el tono del pensamiento de algunos de los líderes en neurociencias y muestran parte de la pasión con la que defienden su punto de vista. Por ejemplo, Churchland y Sejnowski (1992, p. 2) expresan la situación de manera resumida:

las propiedades emergentes son efectos de alto nivel que dependen de alguna manera sistemática de fenómenos de menor nivel. Al transformar las hipótesis a su versión negativa, es sumamente improbable que las propiedades emergentes no se puedan explicar con base en las propiedades de bajo nivel.

De manera similar, Dennett (2003, p. 16) arguyó que la mente no es más que el cerebro y que, por tanto, es el tema de estudio del naturalista:

Miren. Es demasiado tarde como para sostener cualquier otro punto de vista que no sea este. Cada uno de nosotros es un conjunto de unos 100 billones de pequeñas células; celulitas robóticas que se agrupan y que en ocasiones forman alianzas, pero a veces compiten. Ahora bien, la organización de estas celulitas es lo que nosotros somos. Y de alguna manera, todas las cosas maravillosas que podemos hacer —nuestra cultura, nuestro arte, nuestra conciencia, nuestro libre albedrío— tienen que estar compuestos de estos materiales en bruto sin ningún tejido maravilloso, sin que exista ningún elemento misterioso nuevo.



PREGÚNTESE

¿Existen procesos psicológicos “holistas” que nunca puedan explicarse en términos reduccionistas?

Una perspectiva darwinista

Charles Darwin tuvo una fuerte participación en establecer los problemas científicos y estrategias de investigación para los etólogos, que estudian el comportamiento animal, al igual que para la psicología en general. En los siguientes capítulos se hará evidente la importancia de las ideas de Darwin y éstas formarán la base en gran parte de la discusión en este texto, que supone un papel fundamental de la evolución darwinista a través de la selección natural; de hecho, éste es el concepto central que marca todo el libro, al igual que el concepto central que marca toda la biología. Para el presente propósito, el siguiente comentario del famoso etólogo Konrad Lorenz (1965, p. xii) debería tomarse en cuenta:

Darwin estaba plenamente consciente de un hecho que, aunque simple en sí mismo, es fundamental para el estudio de la conducta biológica... Este hecho, que aún ignoran u omiten muchos psicólogos, es de manera muy simple que los patrones conductuales son característicos de la especie de manera tan conservadora y confiable como lo son otras formas de huesos, dientes o cualquier otra estructura corporal. Las semejanzas en la conducta hereditaria unen a los miembros de una especie, género e incluso de las unidades taxonómicas más grandes exactamente del mismo modo que las características corporales.

Lorenz (1965, pp. xii-xiii) prosigue destacando una cuestión relacionada que tiene importancia considerable para la psicología:

El hecho de que los patrones conductuales tienen una evolución exactamente igual a la de los órganos es una realidad que supone el reconocimiento de la otra: y que también tienen el mismo tipo de herencia. En otras palabras, la adaptación de los patrones de conducta de un organismo hacia su ambiente se logra exactamente del mismo modo que la de los órganos; es decir, en base a la información que la especie ha adquirido en el curso de su evolución a través del antiguo método de mutación y selección. Esto no sólo es cierto de los patrones relativamente rígidos de forma o conducta, sino también de los mecanismos complejos de la modificación adaptativa, que generalmente se incluyen bajo el concepto de aprendizaje.



¿Cuáles son las implicaciones para la psicología de tomar en serio los procesos mencionados por Darwin?

El trabajo cotidiano de la ciencia: el cerebro de Einstein

Ya hemos presentado algunos de los temas filosóficos de la relación cerebro-mente que han impregnado el pensamiento intelectual a lo largo de los siglos. Pero antes de iniciar nuestra exploración de la psicología biológica, quizá resulte útil tener un discernimiento acerca del trabajo cotidiano de la ciencia. El público en general malentiende en gran medida *qué* es lo que hacen los científicos y los medios populares de comunicación han transmitido erróneamente cuál es su labor. Como señala James Watson (1968, p. xi), quien fue codescubridor del ADN junto con Francis Crick (véase capítulo 2),

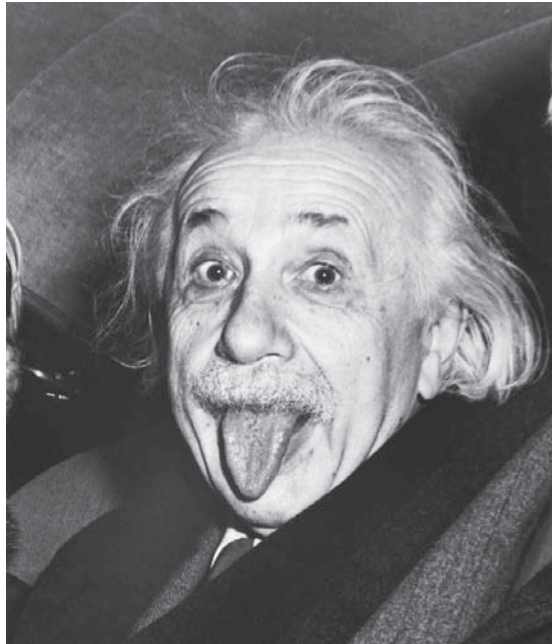
la ciencia rara vez avanza de la manera lógica y directa que imaginan quienes son ajenos a ella. En lugar de ello, es frecuente que sus pasos hacia delante (y a veces hacia atrás) sean sucesos muy humanos en los que las personalidades y tradiciones culturales representan papeles importantes.

En el capítulo 3 se discute el análisis *post mortem* del cerebro de Albert Einstein como un intento por comprender sus notables capacidades (véase figura 1.2). Esta literatura nos proporciona un ejemplo de la manera en que surgen las ideas e investigaciones científicas; con frecuencia, una serie de sucesos aleatorios conducen a la producción de una nueva idea. El primer análisis del cerebro de Einstein fue llevado a cabo por Diamond y colaboradores (1985).³ De manera subsiguiente, Diamond describió los hechos que condujeron a este análisis.

1. *Un comentario incidental.* Un día en el laboratorio, un renombrado profesor de neuroanatomía le mencionó a Diamond que, por el contrario de la teoría de ese momento, él pensaba que la corteza parietal inferior estaba más evolucionada que la corteza frontal. Debido a que el número de células gliales (de sostén) aumenta según la escala filogenética, entonces las áreas cerebrales con una mayor evolución deberían tener más células gliales por neurona que las áreas con menor desarrollo (véase capítulo 3).

FIGURA 1.2

Albert Einstein, 1951.
(© Bettmann/CORBIS.)



2. *Inspiración experimental.* Diamond sabía que la evidencia experimental mostraba que los cerebros de las ratas criadas en condiciones experimentalmente enriquecidas tenían más células gliales que aquellas criadas en condiciones empobrecidas (véase capítulo 7).
3. *Una fotografía en la pared.* Un día, uno de los estudiantes de posgrado le dio a Diamond una fotografía de la revista *Science* que mostraba el cerebro de Einstein en una caja. Esta fotografía estuvo clavada en la pared como recordatorio diario para Diamond acerca del cerebro de Einstein.
4. *Un día sin nada que hacer en la oficina.* No todos los días laborables están plagados de trabajo. En este día en particular, Diamond no tenía nada que hacer excepto ponerse a pensar. Se preguntó si podría obtener trozos del cerebro de Einstein para realizar un análisis histológico (para los resultados, véase el capítulo 3; para una descripción del método, véase el capítulo 11).
5. *Establecimiento del contacto.* Después de rastrear al Dr. Harvey (quien almacenó el cerebro de Einstein), Diamond le llamó, pero no tuvo éxito; sin embargo persistió y siguió llamándole cada seis meses con la esperanza de obtener muestras del cerebro. Luego de tres años (¡y de considerable paciencia!), el Dr. Harvey envió las muestras.
6. *El cerebro de Einstein llegó por correo.* Finalmente, a través del correo, llegaron cuatro trozos del cerebro de Einstein con un tamaño de cubos de azúcar. En primer lugar, fue una suerte que el cerebro de Einstein se hubiese conservado, pero también fue afortunado que el Dr. Harvey le proporcionara a Diamond los trozos de cerebro que eran adecuados para el tipo de análisis histológico que ella quería realizar.

En general, los científicos no son autómatas con bata blanca y sin emociones; la mayoría son individuos creativos y llenos de energía, que sienten fascinación por sus problemas de investigación y son incapaces de dejar de pensar (incluso en sueños) acerca de ellos. No es poco común que el pensamiento científico ocurra con la ayuda del alcohol en un ambiente alegre (p. ej., la cantina *Eagle* en Cambridge, en el caso del trabajo de Watson y Crick acerca de la estructura del ADN; véase Watson, 1968). La imagen del

“cerebrito” con bata blanca con la que se representa a los científicos y que es tan amada por los medios populares de comunicación no es un retrato adecuado de los verdaderos científicos: el mundo de la ciencia contiene algunos de los individuos más creativos, imaginativos e inspiradores de la sociedad.



¿Qué nos dice el análisis del cerebro de Einstein acerca del proceso científico?

Sinopsis del libro

Este libro se divide en tres partes: “Fundamentos”, “Enfoques” y “Aplicaciones”. Estas tres partes se diseñaron para aclarar tres áreas importantes de la psicología biológica; en la práctica es frecuente que estén relacionadas, pero tienen las suficientes diferencias a nivel conceptual como para permitir que se les separe con el propósito de aclarar los conceptos.

La parte I (Fundamentos) trata sobre algunos de los temas esenciales en psicología biológica. El capítulo 2 habla sobre la evolución y la genética, que forman la base de la biología en general y de la psicología biológica en particular. El capítulo 3 trata sobre la estructura del sistema nervioso y sobre las funciones psicológicas que llevan a cabo varias estructuras. El capítulo 4 resume lo que se conoce sobre neuronas y neurotransmisión, incluyendo la acción de las drogas y la adicción. El capítulo 5 resume los hechos conocidos acerca de los sistemas sensorial y motor. El capítulo 6 cubre las funciones del sistema neuroendocrino, enfocándose en el desarrollo del sexo/género, reacciones ante el estrés y sistema inmunológico. El capítulo 7 resume los enfoques conductuales para el aprendizaje, las redes neuronales artificiales, que modelan de manera formal los procesos de aprendizaje, y los mecanismos neurofisiológicos de plasticidad que subyacen al aprendizaje.

La parte II (Enfoques) presenta los principales métodos de investigación utilizados en psicología biológica, incluyendo los métodos más recientes del análisis genético molecular y la neuroimagen. El capítulo 8 cubre los principales procedimientos en investigación y evaluación neuropsicológica. El capítulo 9 estudia las diversas técnicas que se emplean en psicofisiología. El capítulo 10 presenta técnicas de neuroimagen, incluyendo EEG/ERP y las diversas formas del escaneo cerebral utilizadas en la actualidad. El capítulo 11 resume los métodos más tradicionales de las técnicas cerebrales directas (invasivas) utilizadas en animales no humanos y, ocasionalmente, en seres humanos para propósitos terapéuticos. El capítulo 12 abarca la investigación psicofarmacológica empleada en el descubrimiento de fármacos y como herramienta para investigar los procesos neuronales. El capítulo 13 trata sobre el análisis de los genes en la época postgenómica de la secuenciación del genoma humano.

La parte III (Aplicaciones) estudia varias áreas selectas de interés para el psicólogo. Los capítulos 14-16 abarcan algunos de los principales padecimientos psiquiátricos (depresión, ansiedad y esquizofrenia), tomando ejemplos de la literatura para ilustrar los usos que se dan a los varios enfoques vistos en la parte II. El capítulo 17 resume las bases biológicas de las expresiones normales y anormales de la personalidad que sirven para mostrar los factores de vulnerabilidad ante los padecimientos clínicos tratados en los capítulos 14-16. El capítulo 18 considera las aplicaciones de la psicología biológica a la cognición, incluyendo computación y conciencia (este último fenómeno comienza ahora a mostrar señales de transformarse de un misterio filosófico a un problema científico tratable). Estos temas se consideran con cierto detalle: sólo de este modo podremos alcanzar una comprensión científica adecuada de ellos.

En la sección de “Lecturas adicionales” se presentan libros que ofrecen algún análisis acerca de la psicología biológica desde las perspectivas más generales y populares,

incluyendo narraciones personales sobre los esfuerzos científicos. Quizá puedan leerse junto con los libros técnicos para proporcionar una perspectiva más amplia acerca del enfoque biológico a la comprensión del cerebro-mente del ser humano. Es probable que el mejor consejo que podamos dar en cuanto a lo que se ha de leer es: lea la teoría del autor en sus propias palabras. Allí es donde se puede encontrar la vitalidad de la teoría; aunque convenientes para los estudiantes y catedráticos por igual, los resúmenes de segunda mano pierden mucho el sabor de las palabras originales del autor. Los textos son un buen sitio donde comenzar el viaje hacia la comprensión, pero son un triste lugar en el cual terminarlo.

Preguntas de aprendizaje

1. ¿Cómo la consideración de los temas conceptuales nos ayuda a comprender la psicología biológica?
2. ¿En qué sentidos los sistemas nerviosos conceptual y real son enfoques complementarios?
3. ¿Cuál es la importancia de las teorías filosóficas sobre las relaciones mente-cerebro?
4. ¿Cómo puede explicar el enfoque reduccionista el surgimiento de los procesos psicológicos de nivel superior?
5. ¿Qué revelan las circunstancias que condujeron al análisis del cerebro de Albert Einstein acerca del trabajo cotidiano de la investigación científica?

Notas

- 1 El filósofo francés René Descartes creía que los animales eran tan sólo máquinas y que el cuerpo de los seres humanos también es una máquina, pero que la intervención del Creador daba a los seres humanos una mente/alma que otorgaba la autoridad intelectual y de la *razón* sobre los instintos brutos. Según este punto de vista, tratar de entender la mente/alma del ser humano a través del estudio de los animales no humanos que carecen de ambas es una tarea imposible. Actualmente, muchos psicólogos considerarían que esta postura es insostenible: la creencia de que los animales no humanos carecen de una mente es contraria a la evidencia y se basa en una suposición sin fundamentos. No obstante, *sí* existe la sensación general entre muchas personas de que los seres humanos son fundamentalmente únicos y especiales en algún sentido y no simplemente otro producto (aunque muy evolucionado) de la evolución a través de la selección natural: esto es el antropocentrismo.
- 2 Como se analiza en relación con las teorías sobre la conciencia (capítulo 18), debemos cuidarnos de denominar “fisiológicas” y “psicológicas” a las cosas, ya que esta dicotomía sugiere que pertenecen a reinos separados (postura dualista). Los términos de Hebb —“sistema nervioso conceptual” para lo “psicológico” y “sistema nervioso central” para lo “fisiológico”— son más adecuados para evitar el modo de pensamiento dualista.
- 3 A fin de evitar que llenemos el texto con autores —algunos trabajos tienen una lista de autores más larga que un equipo de fútbol internacional— se dan completos los nombres de tres o menos autores y los trabajos con más autores se eliminan después del primer autor hasta “et al.”.

Lecturas adicionales

- Darwin, C. (1887/1993). *The Autobiography of Charles Darwin*. London: Norton.
- Dawkins, R. (1976). *The Selfish Gene*. Oxford: Oxford University Press.
- Dawkins, R. (2003). *A Devil's Chaplain*. London: Weidenfeld.
- Greenfield, S. (2001). *Brain Story: Unlocking our Inner World of Emotions, Memories, Ideas, and Desires*. New York: Dorling Kindersley.
- LeDoux, J. (2002). *Synaptic Self*. London: Penguin.
- Pinker, S. (1997). *How the Mind Works*. London: Norton.
- Watson, J.D. (1968). *The Double Helix: A Personal Account of the Discovery of the Structure of DNA*. London: Touchstone.
- Watson, J.D. (2003). *DNA: The Secret of Life*. New York: Knopf.
- Webster, S. (2003). *Thinking about Biology*. Cambridge: Cambridge University Press.

Fundamentos

De conformidad con el tema general de la presente obra se enfatiza la comprensión en términos de procesos conceptuales (teóricos) y reales (empíricos). A lo largo de nuestra revisión de los fundamentos de la psicología biológica, se podrá ver que las cuestiones teóricas impulsan las estrategias de la investigación empírica y que, a su vez, los hallazgos de las investigaciones empíricas influyen en el refinamiento y desarrollo de las teorías. Por ejemplo, la teoría de Darwin acerca de la selección natural contenía muchas suposiciones teóricas que tuvieron que esperar muchos años para encontrar sustento por parte de la investigación biológica en general y de la genética en particular; hoy en día, la teoría de Darwin se está utilizando para generar nuevas hipótesis en psicología. Esta interacción entre teoría y datos también ha sido importante para comprender la unidad básica de procesamiento en el sistema nervioso central: durante muchos años se han hecho modelos matemáticos y computacionales de la neurona (*neurociencia computacional*) y este formalismo ha influido en la investigación misma del cerebro lo cual, a su vez, ha conducido a suposiciones biológicas más realistas en los modelos matemáticos formales.

El capítulo 2 (Evolución y genética) resume uno de los más grandes logros de toda la ciencia, el de la teoría evolutiva y la ciencia de la genética. Resulta educativo rastrear el desarrollo de las ideas de Charles Darwin acerca de la evolución así como el fundamento de su *mecanismo* evolutivo, a saber, la selección natural. Aquí se puede intuir algo del ambiente intelectual de la época y de los problemas a los que se enfrentó Darwin (p. ej., cómo se heredaban en efecto las características seleccionadas). A continuación, se trata el tema de la genética mendeliana, que resolvió el acertijo de la herencia y después el descubrimiento de la estructura del ADN, desde el trabajo original de Watson y Crick hasta el descifrar el código genético (es decir, la manera en que los genes se codifican a partir de aminoácidos y proteínas). Se presenta un número de enfermedades genéticas en el contexto de los procesos de mutación. En la sección final del capítulo se abarca el pensamiento evolutivo en la conducta y psicología social a través del desarrollo de la *sociobiología* a la *psicología evolutiva* —una ciencia que Darwin predijo hace cerca de 150 años—. En el camino se considera la validez de la noción del gen egoísta, como también

las bases evolutivas del altruismo, la cooperación y la malicia. Las ideas teóricas (p. ej., altruismo) y la investigación empírica (p. ej., ADN) de la biología se presentan como enfoques separados, pero altamente complementarios para comprender los problemas biológicos. Se explica la distinción entre factores distales (es decir, funciones evolutivas máximas relacionadas con la replicación genética) y proximales (mecanismos fisiológicos y psicológicos).

El capítulo 3 (Estructura y función cerebral) esboza la estructura del sistema nervioso central (SNC: cerebro y médula espinal) y del sistema nervioso periférico (SNP: sistemas nerviosos somático y autónomo). Se examinan las partes principales del cerebro y algunas de sus funciones importantes (p. ej., lenguaje). Por último, un análisis acerca del cerebro de Albert Einstein en la que se discuten las bases neurales de su genialidad (función).

El capítulo 4 (Neuronas y neurotransmisión) se basa en el material abarcado en el capítulo 3, enfocándose de manera específica en la estructura y función de la neurona, en la naturaleza bioquímica de las señales nerviosas y en la neurotransmisión neurona a neurona por medio de neurotransmisores. Se discute la naturaleza de los receptores y la forma en que los neurotransmisores funcionan como medio de comunicación así como el modo en que las neuronas comunican la información molecular (es decir, la forma en que los genes se prenden y se apagan para regular el funcionamiento neuronal). También se analiza la manera en que algunas de las drogas comunes ejercen sus efectos sobre el sistema nervioso y las bases celulares de la adicción.

El capítulo 5 (Sistemas sensoriales y motores) abarca los sentidos principales: tacto/dolor, gusto, olfato, oído y vista. Estos sistemas proximales cumplen los objetivos fundamentales de los genes: es decir, percibir el ambiente local y organizar respuestas apropiadas para cumplir las metas internas (p. ej., alimentarse, reproducirse y defenderse). Estos procesos sensoriales se suman a los conocimientos obtenidos en el capítulo 3 acerca de la relación entre la estructura del sistema nervioso y sus funciones. El capítulo destaca un aspecto importante de la función: mucho de lo que experimentamos en términos psicológicos aún no se puede comprender únicamente en relación con la acción de los eventos físicos en el mundo o (en la actualidad) por medio de nuestros conocimientos acerca de la fisiología de los receptores y de las vías nerviosas. Se incluyen los elementos básicos del sistema motor, con un énfasis en los procesos de control que vinculan a los estímulos externos con los estados meta internos y con las acciones/movimientos abiertos.

El capítulo 6 (El sistema neuroendocrino) examina los principales sistemas de comunicación dentro del cuerpo mediante las hormonas secretadas por las glándulas endocrinas y su acción sobre sitios alrededor del cuerpo (incluyendo al cerebro). Se discute la forma en que las hormonas proporcionan un vehículo para que el cerebro influya en el resto del cuerpo. Se resume el papel de las hormonas en los efectos *organizadores* del desarrollo sexual (p. ej., la masculinización del cuerpo y del cerebro) y en los efectos *activadores* del deseo y la conducta sexuales. También se examina la función reguladora de las hormonas (p. ej., disponibilidad de glucosa para el cuerpo y el cerebro). Se esquematiza la importancia de las hormonas en la reacción de estrés y la forma en que afectan la eficiencia del sistema inmune. Este capítulo destaca la interacción de los diferentes sistemas corporales. También muestra que varias enfermedades actuales son el resultado de la activación de sistemas que pueden haber sido adaptativos en el pasado en la época en que se desarrollaron, pero que en la actualidad son inapropiados y dañinos (p. ej., estrés crónico y alteraciones del sistema inmune). Tales hallazgos destacan que la evolución por selección natural es un proceso a ciegas que no toma en cuenta nuestra felicidad y que los genes son “egoístas” en su propensión a hacer copias de sí mismos (replicación) a pesar del costo impuesto sobre nosotros como individuos (p. ej., los genes

que controlan a los virus de VIH han evolucionado para promover sus propios intereses; es decir, la replicación exitosa).

El capítulo 7 (Aprendizaje y plasticidad neuronal) trata los procesos proximales conductuales (aprendizaje) y neurofisiológicos (plasticidad) implicados en el ajuste de la conducta como resultado de la experiencia en ambientes locales que son novedosos y en constante cambio. Se evitará la tentación de colocar a la biología y al aprendizaje en oposición y, en lugar de eso, se considerará que el aprendizaje es un proceso fundamental de la psicología biológica. Siguiendo las prácticas habituales, se resumirán los diversos enfoques históricos acerca del aprendizaje, incluyendo habituación, condicionamiento pavloviano y aprendizaje instrumental. Más adelante se esbozará la comprensión conceptual de los procesos neurales, incluyendo las ideas de ensamblaje celular de Hebb y el trabajo computacional con redes neuronales artificiales (que antecedieron a la comprensión total de la neurona real). Por último, se proporciona un análisis de lo que se sabe acerca de la manera en que el aprendizaje se instala en el cerebro en forma de conexiones neuronales locales nuevas (es decir, plasticidad neuronal).



Evolución y genética

OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

El lector podrá:

1. Explicar la teoría de Darwin acerca de la evolución mediante la selección natural.
2. Describir los principios esenciales de la genética clásica (mendeliana).
3. Delinear la estructura del ADN y la forma en que se relaciona con el “código genético”.
4. Proporcionar ejemplos de mutaciones en trastornos genéticos.
5. Evaluar de manera crítica las ideas evolutivas actuales en términos de relación genética y no genética.

Así como toda otra forma de vida, somos el producto de varios millones de años de evolución: el resultado de la batalla por la existencia que han lidiado miles y miles de generaciones de ancestros. El resultado de sus luchas y éxitos se encuentra codificado en nuestros genes: las secuencias químicas de ADN, contenidas en cada célula de nuestro cuerpo, que definen la vida y que hacen que cada uno de nosotros sea único. Nuestros pensamientos, emociones y conductas también se han visto moldeados por estas batallas pasadas; así, es esencial una adecuada comprensión de la evolución y la genética a fin de entender la psicología. El presente capítulo proporciona un resumen de esta literatura y crea el marco necesario para capítulos posteriores que toman en cuenta las implicaciones de la evolución y la genética para la conducta normal y anormal. Plomin y colaboradores (2001) ofrecen una introducción excelente a la genética psicológica.

Para entender la naturaleza biológica de la vida, primero es necesario comprender la evolución de los organismos biológicos y después la naturaleza de la herencia (es decir, la *genética*, un término acuñado por vez primera por William Bateson en 1902) y la forma en que se instala en el cuerpo (los procesos moleculares del ADN). La ingeniosidad de la solución que la Naturaleza le dio a la vida es verdaderamente inspiradora de admiración.

Sólo en años recientes es que nos hemos encontrado en una posición para reflexionar acerca de nuestros orígenes, de las bases biológicas de la vida y de nuestros prospectos futuros. Hay pocos temas en la psicología, o en la ciencia en general, que son de mayor importancia.

Evolución

La teoría de la evolución se desarrolló antes de los tiempos de Charles Darwin, pero fue él quien proporcionó el mecanismo de la evolución: la razón por la que algunas características se seleccionaban y heredaban a generaciones futuras, mientras que otras (así como especies enteras) se extinguían. Empecemos con un estudio de algunas de las ideas predarwinistas acerca de la evolución.

Ideas evolutivas predarwinistas

La publicación de *El origen de las especies* en 1859 cambió al mundo de la biología y alteró nuestra perspectiva acerca de nuestro sitio en ese mundo. Del mismo modo en que Copérnico desplazó a la Tierra del centro del Universo, Darwin (1809-1882) desplazó a la humanidad del centro del mundo natural. Pronto habríamos de aprender que, al igual que la humilde amiba unicelular, los seres humanos habíamos evolucionado por medio de la selección natural y que por tanto no merecíamos ningún derecho divino a proclamar nuestra superioridad sobre el reino animal. Darwin inició una revolución intelectual que no sólo sigue hasta nuestros días, sino que está teniendo un impacto cada vez mayor sobre la teoría e investigación en las ciencias biológicas y psicológicas.

Darwin no descubrió la idea de que los animales habían evolucionado a lo largo de un amplio periodo geológico; siglos antes ya se había sugerido (Darwin reconoció a 30 pensadores anteriores en *El origen de las especies*). El abuelo de Darwin, Erasmo Darwin, había producido una de estas teorías en 1794, en su obra *Zoonomía*, en la que discutía la batalla por la existencia (un concepto que habría de volverse central a la teoría de Darwin) y la competencia por las hembras (denominada *selección sexual* por Darwin). La teoría evolutiva más respetada era la propuesta por J.B. Lamarck (1744-1829) en su *Philosophie Zoologique* (1809). La teoría de evolución de Lamarck (o de “transformación” como se le conocía entonces) planteaba la herencia de las características *adquiridas*. De manera bastante razonable para la época, Lamarck argumentaba que, ya que los animales tenían que competir por su supervivencia, sus órganos aumentaban de tamaño y cambiaban (es decir, se adaptaban) a las demandas locales del ambiente; lo importante para su teoría era que estos cambios adquiridos, a través de algún medio desconocido, se pasaban a las generaciones futuras. El ejemplo evidente parecería ser el de la jirafa, cuyo largo cuello evolucionó al estirarse para alcanzar las hojas de los árboles altos; de manera similar, se pensaba que los trabajadores manuales pasaban sus manos y brazos fuertes (adquiridos) a sus hijos. A primera vista, una teoría agradable pero, como se discute adelante, falsa.

La obra *Vestigios de la historia natural de la creación* (1844), publicada anónimamente pero que después se reveló que había escrito el editor Robert Chambers (1802-1871), también estaba a favor de la evolución, con base en el registro de fósiles. Chambers también señalaba a los órganos rudimentarios y vestigiales, tales como el cóccix (cola) y el apéndice humanos (reliquias evolutivas de estructuras anteriores cuyas funciones se han perdido). De manera bastante extravagante, Chambers proponía que las especies nuevas aparecían a partir de nacimientos “monstruosos” espontáneos, algunos de los

**FIGURA 2.1**

Charles Darwin, 1840, acuarela de G. Richmond. (Photo akg-images.)

cuales resultaban ser exitosos (p. ej., ¡un ganso podría parir a una rana!). Es posible que esta idea se haya visto estimulada por su propia característica física anormal: tenía seis dedos en cada mano. La idea de Chambers fue ridiculizada por razones evidentes; esto inspiró en Darwin una sensación de cautela a apresurarse a publicar su teoría de la evolución.

Aún antes de que Darwin se embarcara en su famoso viaje sobre el HMS *Beagle*, entre 1831 y 1836, el problema de la evolución era evidente; poco después de su regreso de su travesía en el *Beagle*, la solución al problema se aclaró. El genio de Darwin fue mostrar *cómo* había ocurrido la evolución, no el hecho de *que* había acontecido. Sus lecturas e investigaciones en geología (estudió arrecifes de coral, volcanes y témpanos de hielo), por las cuales se le conocía ampliamente antes de la publicación de su revolucionaria teoría (además de su trabajo extenso con percebes), lo ayudaron a desarrollar sus ideas. En el *Beagle* estudió los *Principios de geología* de Sir Charles Lyell. Las reflexiones de Darwin acerca de los cambios graduales a la superficie de la tierra bien pueden haber establecido la plantilla cognoscitiva para la idea de que las especies también cambiaban; si montañas y continentes enteros podían cambiar a lo largo de los milenios entonces tal vez fuera posible que lo mismo sucediera con la vida vegetal y animal. Desmond y Moore (1991) describen la vida personal y profesional de Darwin.¹

La teoría de Darwin es la más importante en biología y una de las teorías más importantes en la totalidad de la historia (muchos discutirían que es la teoría más importante). Según el filósofo estadounidense Daniel Dennett (1996), es la mejor idea que nadie haya tenido, incluso superior a las ideas de Newton y Einstein. Es necesario dedicar cierto tiempo a la comprensión de los argumentos de Darwin para poder apreciar las implicaciones que su teoría tiene para la psicología humana. Desde la primera edición de *El origen de las especies*, Darwin se percató de las implicaciones de su teoría para la psicología, afirmando en su capítulo “Recapitulación y conclusión”:²

En el futuro distante veo campos abiertos para investigaciones más importantes. La psicología se basará en una fundamentación nueva, aquella de la adquisición necesaria de cada poder y capacidad mental por medio del cambio gradual. Se iluminará el origen del hombre y su historia.

El origen de las especies, que sigue siendo tan merecedor de lectura hoy en día como lo fue hace 150 años, requiere que el lector siga una línea de pensamiento sencilla, aunque extensa, ejemplificada por una abundancia de evidencias reunidas por Darwin y por otros. Por fortuna, se encuentra libre de terminología especializada, no contiene anotaciones matemáticas y no incluye líneas de pensamiento rebuscadas, esotéricas o tortuosas. El filósofo John Stuart Mill resumió la reacción de muchas personas al toparse con este libro: “A primera vista, nada puede ser tan poco probable como esta teoría y, sin embargo, después de pensar que es imposible, uno alcanza algo similar a una verdadera creencia en ella.” También se trataba de un argumento bastante sencillo, aunque ingenioso, como lo tipifica la reacción de T.X. Huxley: “Qué increíblemente estúpido no haber pensado en eso.”

Hoy en día, como entonces, sencillamente no existe una teoría alternativa viable que explique los orígenes y naturaleza de las cosas vivas; sin embargo, en la actualidad, a diferencia de aquel entonces, existe un abrumador cuerpo de datos que sustenta la teoría de Darwin y un mecanismo de herencia en la forma de los conocimientos acerca de genética y del ADN.



PREGÚNTASE

Si la teoría de Darwin de la evolución a través de la selección natural era tan evidente, ¿por qué no la descubrieron los evolucionistas anteriores?

Charles Darwin: transmutación y selección

Antes de discutir la teoría de Darwin acerca de la evolución, es necesario que primero lidiemos con un problema de terminología. Los términos utilizados en la teoría de Darwin, *evolución* y *selección natural*, están sujetos a equivocaciones y confusión.

Sólo en las últimas ediciones del *Origen de las especies* fue que Darwin utilizó el término *evolución*; en las ediciones anteriores había preferido *transmutación*, significando con ello la transformación de una variedad en otra. La palabra *evolución* tiende a implicar movimiento; por ejemplo, se puede decir que una teoría *evoluciona*, lo que de manera invariable significa que está mejorando; es raro que “evolución” se utilice para referirse a algo que ha empeorado. Pero, para Darwin, las especies *cambiaban*, ni mejoraban ni empeoraban (se puede considerar que la inteligencia humana es una mejora en comparación con la de los chimpancés, pero ese es un significado diferente al uso que Darwin le dio al término). En su ejemplar de *Vestigios*, Darwin anotó: “Nunca se deben utilizar las palabras superior e inferior. No creo en ninguna ley de desarrollo necesario.”

A continuación, *selección natural* se prestaba a malas interpretaciones. En *El origen de las especies*, la selección natural era la versión de selección doméstica de la Naturaleza, es decir, el negocio cotidiano de los criadores de perros, de los aficionados a las palomas y de la industria ganadera. Darwin dedicó el capítulo 1 al hecho incontrovertible de que “la variación por domesticación” se logra con facilidad por medio de la crianza selectiva de las características favorecidas (donde el perro doméstico es el mejor ejemplo de la forma en que tal variedad se encuentra latente en el lobo y que, a través de la crianza deliberada, produce variedades altamente diferenciadas). Darwin prosiguió a argumentar que si los seres humanos pueden lograr tales cambios (transmutaciones), entonces piense en los cambios que deben lograrse por medio de las feroces presiones selectivas de la Naturaleza a lo largo de millones de años (se sabe, a partir de experiencias recientes, que en cualquier año dado, casi la mitad de una población puede morir a causa de alguna

bacteria o virus). Así, la *selección natural* (es decir, la selección de la Naturaleza) es tan sólo una extensión del argumento de la crianza doméstica. Sin embargo, para algunas personas, la selección implicaba un selector. A diferencia de la crianza doméstica, la Naturaleza no selecciona de *manera deliberada*: el mecanismo de la Naturaleza es un proceso *ciego*³ —irreflexivo e indiferente— que favorece a aquellas características que conducen a una mayor supervivencia y, de manera crucial, a un mayor éxito reproductivo, lo que constituye la clave de la evolución.⁴ Darwin habría de admitir que “Preservación Natural” (parte del título completo del *Origen de las especies*) tal vez hubiera sido preferible a selección natural: al escribirle a su mentor de toda la vida, Sir Charles Lyell, la horripilante letra de Darwin transformó “Preservación Natural” en “Persecución Natural” (éste habría de ser sólo el comienzo de los malos entendidos relacionados con las ideas de Darwin).

Teoría de la selección natural de Darwin

La evidencia a favor de la mutabilidad de las especies, en oposición a su constancia (o inmutabilidad), se sugirió a partir de una diversidad de observaciones. Primero, se encuentran las semejanzas entre animales (p. ej., humanos y chimpancés). Segundo, se encuentra el registro fósil, que muestra que los huesos de estratos geológicos más antiguos no son iguales a los huesos de estratos más recientes, indicando un cambio a lo largo del tiempo. Tercero, se encuentra el desarrollo embriológico de diferentes especies, el cual tiene una serie de características en común (a menudo, las especies se asemejan entre sí durante el desarrollo prenatal; después del nacimiento también existen semejanzas; p. ej., compare las caras de un chimpancé y de un bebé humano recién nacidos). Tal evidencia no podía proporcionar pruebas decisivas, pero sugiere poderosamente que existe un proceso gradual de transmutación de una especie a otra.

Si aceptamos que la evolución sucede, entonces ¿cómo es que sucede? Darwin no estaba impresionado con el mecanismo de herencia de características adquiridas de Lamarck, ya que al parecer demandaba reemplazar un misterio con otro. (Sin embargo, por una variedad de razones, Darwin no rechazaba por completo el mecanismo de Lamarck como mecanismo complementario de la selección natural.) Para Darwin era evidente, como lo había sido para otros, que las diversas características de las especies parecían servir para propósitos importantes. La función del cuello de la jirafa es evidente en un ambiente donde las mejores hojas se encuentran muy arriba en los árboles. A Darwin no sólo le inquietaba la forma en que las especies cambiaban, sino también la forma en que adquirían características útiles específicas: *adaptaciones*.

Durante sus viajes en el *Beagle*, Darwin vio la amplia variedad de especies y las sutiles diferencias tanto dentro como entre especies. Por ejemplo, en las Islas Galápagos, cada isla tenía una variedad diferente de pinzón; de hecho, sus diferencias eran tan enormes que en realidad eran especies diferentes de pinzones, aunque todos deben haber tenido un ancestro común. Darwin razonó que los descendientes del ancestro común se diferenciaron a lo largo de los años después de habitar en islas distintas (las condiciones ecológicas locales del mar evitaron que las poblaciones de pinzones brincaran de una isla a la otra).

El proceso de evolución de Darwin es la *selección natural*.⁵ En el capítulo 4 del *Origen de las especies* Darwin afirmó,

...la preservación de variaciones favorables y el rechazo de variaciones dañinas es lo que llamo Selección Natural.

La selección natural requiere de tres condiciones esenciales: *a*) variación, *b*) selección y *c*) herencia. Primero, debe haber una variación, o diferencias, entre los individuos a fin

de que opere la evolución: si no existen diferencias, no puede haber un éxito diferencial (sistemático) en términos de reproducción. A continuación, debe existir una selección de características preferidas; es decir, los individuos con ciertas variables heredables dejan una mayor descendencia porque dichos atributos ayudan con las tareas de *a*) supervivencia (*viabilidad*) y *b*) reproducción (*fecundidad*). Tercero, debe haber algún medio por el cual las características favorecidas que han conducido a la reproducción diferencial puedan pasar a la siguiente generación. Suponiendo la existencia de algún mecanismo de herencia, el éxito reproductivo diferencial es el aspecto crucial de la evolución. Era este mecanismo de herencia el que habría de desconcertar a Darwin; y la solución vendría en la forma de la genética mendeliana (véase adelante).

El argumento a favor de la “Lucha por la Existencia” (capítulo 3 del *Origen de las especies*) se basaba en la suposición de que la población potencial de cualquier especie sobrepasa enormemente los medios de sustento del ambiente. Si todos los animales nacidos vivieran y se reprodujeran, dentro de un corto tiempo ¿no habría suficiente lugar en la Tierra para acomodarlos a todos! La idea de la sobrepoblación se inspiró en el trabajo del filósofo político Thomas Malthus, quien en 1798 publicó un libro muy destacado, el *Ensayo sobre el principio de la población*. La lucha por sobrevivir sucede: *a*) entre los individuos de una misma especie; *b*) entre especies, y *c*) con el ambiente. Es esta lucha la que da lugar al éxito reproductivo basado en la herencia de características preservadas.

La esencia de la selección natural se encuentra en la famosa cita de Darwin (capítulo 4 del *Origen de las especies*):

Puede decirse que la selección natural analiza cada día y cada hora, a lo largo del mundo, cada variación, aún la más pequeña: rechazando aquello que es malo y preservando y acumulando todo lo que es bueno; trabaja silenciosa e insensiblemente, en cualquier momento y en cualquier lugar en que surja la oportunidad, para mejorar a cada ser orgánico en relación con sus condiciones de vida orgánicas e inorgánicas. No vemos nada del progreso de estos lentos cambios hasta que la manecilla del tiempo ha marcado largos periodos de eras y entonces es tan imperfecta nuestra visión de las eras geológicas, de un largo pasado, y que sólo vemos que las formas de vida son ahora distintas de lo que eran antes.

En la vida cotidiana, es fácil pasar por alto este potencial de sobrepoblación. Por ejemplo, en el bosque es posible que veamos un número adecuado de pájaros por número de árboles y que nos asombremos ante la previsión de la Naturaleza en lograr este equilibrio. Lo que no vemos es el enorme número de nacimientos que rápidamente conducen a la muerte a causa de otros animales (a menudo, los propios hermanos) o la severidad del clima. Fue esta línea de razonamiento la que condujo a Darwin a enfatizar la lucha por la existencia. Como afirmó Darwin (1859) en la Introducción al *Origen de las especies*,

Ya que nacen muchos más individuos de cada especie de los que posiblemente pueden sobrevivir; y como, en consecuencia, existe una lucha frecuentemente recurrente por la existencia, se sigue que cualquier ser, si varía aún de la manera más ínfima que sea provechosa para sí mismo, bajo las complejas y ocasionalmente variables condiciones de vida, tendrá una mejor oportunidad de sobrevivir y, por lo tanto, será *naturalmente seleccionado*.

No obstante, la visión de Darwin de la selección natural no era burda, sino una sutil descripción de las fuerzas de preservación de las características favorecidas. En el capítulo 3 del *Origen de las especies*, Darwin define la “lucha por la existencia”:

Utilizo el término Lucha por la Existencia en un sentido amplio y metafórico, incluyendo la dependencia de un ser sobre otro, e incluyendo (que es más importante) no sólo la vida del individuo, sino el éxito en dejar descendientes. El muérdago depende del manzano y de unos cuantos árboles más, pero sólo se puede decir que lucha contra estos árboles en un sentido muy rebuscado, ya que si demasiados de estos parásitos crecen sobre el mismo árbol, languidecerá y morirá.

Así, la selección natural puede conducir a la interdependencia entre especies y a la cooperación, actualmente denominada *simbiosis biológica*. Esta interdependencia se discute adelante en el contexto del altruismo y la cooperación.

El éxito de la teoría de la selección natural condujo a Konrad Lorenz (1965, p. x) a afirmar,

Iría tan lejos como para afirmar que cualquier forma de estructura y conducta, incluso las más asombrosamente increíbles, pueden entenderse, al menos en principio, como el resultado de la presión selectiva ejercida por su función particular de supervivencia. Siempre estamos listos para preguntar, “¿Para qué?”

Selección sexual

En *El origen de las especies*, más adelante desarrollado en su totalidad en *El descenso del hombre* (1871), Darwin habría de proponer el concepto de la selección sexual: la selección de y acceso a parejas sexuales. Este proceso se sugirió como el medio por el cual cada sexo evolucionó características diferentes (p. ej., peso/fortaleza y barbas en los hombres). De hecho, cualquier dimorfismo (es decir, diferencia entre los sexos) pudo haberse desarrollado mediante la selección sexual. La moneda de la selección sexual tiene dos caras. No sólo es que los machos compitan entre sí para tener acceso a las hembras además de evolucionar características que son especialmente atractivas para la hembra (p. ej., el ornato plumaje del pavo real macho), sino que las hembras también compiten por tener acceso a los machos más aptos y han evolucionado mecanismos para que las fertilicen los machos preferidos. Por ejemplo, en algunas especies, las hembras expulsan el esperma de machos no dominantes después de copulaciones múltiples con diferentes parejas (Pizzari y Birkhead, 2000); en los seres humanos, el orgasmo femenino parece tener la función de facilitar que el esperma del macho preferido pase por el tracto reproductivo (la emoción asociada es la solución de la Naturaleza para evolucionar un mecanismo proximal que responda de manera favorable a machos que sean “excitantes”; es decir, aquellos que poseen características favorecidas: en términos técnicos y comunes, aquellos que sean “aptos”). Darwin tendía a considerar que la selección natural tenía que ver con luchas de vida o muerte y que la selección sexual tenía que ver con la reproducción. En la actualidad, la selección sexual se ve como una variedad de selección natural. Sin embargo, estos dos tipos de selección pueden actuar en concierto o de manera separada, de modo que se pueden ver como fuentes distintas de selección.

Para este momento de nuestra discusión acerca de la evolución, es posible que usted se esté preguntando si realmente es posible que formas de vida increíblemente complejas, tales como los mamíferos, hayan podido evolucionar *únicamente por casualidad* (es decir, por la selección fortuita de variaciones fenotípicas por parte de la Naturaleza). A fin de tratar esta importante cuestión, existen varios puntos relevantes. Primero, la evolución ocurrió a lo largo de varios millones de años: no existe razón alguna para suponer que las adaptaciones no sucedieron a lo largo de este inmenso lapso de tiempo —el miembro más remoto de la familia humana que hasta el momento se ha descubierto, el homínido *Sahelanthropus tchadensis*, tiene entre seis y siete millones de años de antigüedad (Brunet *et al.*, 2002); y el *Homo erectus* (que significa “erguido”), que se

piensa es nuestro pariente más cercano (tenía un cerebro de gran tamaño y es probable que utilizara herramientas), apareció hace casi 1.8 millones de años (Asfaw *et al.*, 2002). Segundo, condiciones ambientales extremas pueden haber impuesto severas presiones selectivas de tal magnitud que mutaciones nuevas llegaron a dominar a lo largo de un periodo relativamente corto (“corto” no puede ser menor a decenas de miles de años). Tercero, cada adaptación nueva no empieza de cero, sino que se desarrolla a partir de una estructura preexistente (es decir, *preadaptaciones*); este hecho podría conducir a un crecimiento exponencial en funciones evolucionadas, produciendo efectos multiplicadores en las adaptaciones (Wilson, 1975). Así también, parecería ser que algunos “genes maestros” tienen el poder de ejercer efectos desproporcionadamente grandes, lo que puede conducir a una evolución rápida.

La evolución del ojo humano es un buen ejemplo de estos procesos. Como lo demostró Dawkins (1986) en *El relojero ciego*, el ojo no se desarrolló de una sola vez, completamente formado. Empezó como una porción de piel sensible a la luz que podía extraer información visual del ambiente; la mutación fortuita que condujo a esta piel sensible a la luz confirió ventajas selectivas en términos de la capacidad del organismo para desplazarse en el mundo (evitar la depredación y encontrar alimentos y parejas para la reproducción). Podríamos imaginar que con cada mejoría en la sensibilidad de la piel a la luz, surgieron ventajas adicionales para la supervivencia, la reproducción o ambos que produjeron una mayor descendencia en generaciones posteriores con genes codificados para la piel sensible a la luz. A lo largo de la vasta extensión de tiempo, evolucionó el altamente desarrollado (pero no perfecto) ojo humano. Aunque podría parecer que lo debe haber diseñado un ingeniero genial, no existe razón para suponer que no se desarrolló a causa de la selección natural; de hecho, las imperfecciones y ocasionales absurdos que se encuentran en la naturaleza sugerirían que, si existiera tal creador, sería o bien incompetente, ¡o bien el poseedor de un muy torcido sentido del humor!

El problema de la herencia de Darwin

Para Darwin era claro que la selección que realizaba la Naturaleza de las características adaptativas tenía que transmitirse a la descendencia por algún medio fisiológico. Darwin (1868) propuso la teoría de la *pangénesis*, que creía resolvería el problema del mecanismo de la herencia. Esta teoría argumentaba que cada tejido, célula y parte viviente de un organismo (“unidades corporales”) producía “gémulas” (gránulos o gérmenes) que contenían las características heredables y que se pasaban a la siguiente generación durante el proceso sexual. Se decía que existían gémulas para los ojos, pies, manos, etc., y que cada gémula contenía información únicamente relacionada con su célula u órgano progenitor. Pero, si se asume que la evolución se compone de pequeñas variaciones, entonces seguramente estas variaciones se mezclarían hasta desaparecer y la reproducción diferencial de individuos adaptativos no daría por resultado que las características favorecidas pasaran a las generaciones futuras. Dentro de su teoría de pangénesis, Darwin sí sugirió que las gémulas eran partículas y que por tanto no estaban sujetas a este efecto de mezcla como en lata de pintura. Sin embargo, el problema de la herencia de partículas continuaba molestando a Darwin y en parte es por esa razón que no rechazó el papel de la herencia lamarckista de características adquiridas.⁶

Así también, en el capítulo 5 del *Origen de las especies*, Darwin escribió,

En general, creo que podemos concluir que, en algunos casos, el hábito, el uso y el desuso representaron un papel considerable en la modificación de la constitución y de la estructura de diversos órganos; pero que los efectos del uso y el desuso con frecuencia se han combinado ampliamente y en ocasiones se han visto sometidos por la selección natural de las diferencias innatas.

Ahora se sabe que esta conclusión es incorrecta. Sin embargo, aunque se ridiculiza mucho en la actualidad, la teoría de Lamarck era perfectamente sensata dado el estado de los conocimientos de su época. Como se muestra adelante, el *dogma central* de la biología molecular es que el ambiente no puede modificar la información genética de manera sistemática suficiente para producir una herencia lamarckista: el camino genotipo-fenotipo es de una sola vía. Es muy difícil concebir un mecanismo que permitiera que el fenotipo (p. ej., la musculatura fuerte adquirida por las labores físicas) cambiara el genotipo (genes) en cualquier forma que sustentara la transmisión de estas características adquiridas.

La solución al problema de mezcla de Darwin estaba contenida en la publicación de la teoría genética de Mendel (1866)⁷ (cinco años antes de la publicación de *El descenso del hombre*). Lo que mostró Mendel era que los fenotipos (expresiones genéticas) de los progenitores se mezclan en sus crías, no las unidades hereditarias, los genes, que permanecían inalterados por la reproducción sexual.⁸ (Wilhelm Johanssen hizo la distinción entre “genotipo” y “fenotipo” en 1909; véase Gottesman y Gould, 2003.) La totalidad de los genes es el *genotipo* (también denominado complejo genético o genoma); el *fenotipo* es la forma final, o expresión, del genotipo en los procesos físicos, psicológicos y conductuales.



¿Existe cualquier tipo de característica psicológica que parezca ir en contra de la teoría evolutiva por selección natural de Darwin?

Genética mendeliana (clásica): la nueva síntesis

En gran medida, el trabajo de Mendel pasó desapercibido y ciertamente no se apreció hasta su redescubrimiento a principios de los años 1900; sus implicaciones teóricas se consolidaron a través del trabajo de genética estadística de Sir Ronald Fisher (1890-1962), J.B.S. Haldane (1892-1964) y Sewell Wright (1889-1988). En la actualidad, su trabajo se conoce como la *Nueva Síntesis* de la teoría neodarwinista.

Partículas mendelianas (genes)

El monje austriaco Gregor Mendel (1822-1884) condujo una serie de experimentos sistemáticos con el chícharo de jardín (*Pisum sativum*). Primero, encontró variedades con diferencias evidentes en sus características, como el color de las flores (blancas vs. moradas), color de la semilla (verde vs. amarilla) y forma de la semilla (lisa vs. arrugada). Después, cruzó estas variedades y observó cuáles características (fenotipos) se manifestaban y cuáles no; es decir, cuál generación de progenitores heredaba su fenotipo (p. ej., flores blancas) y cuál no lo hacía. Algunos fenotipos se manifestaban a partir de la crianza directa, mientras que otras cruza producían una u otra característica en base probabilística. Los resultados de Mendel revelaron un número de cosas importantes. Primero, se debía hacer la distinción importante entre *genotipo* y *fenotipo*, porque el fenotipo no es una simple expresión de los genes (es decir, del genotipo); en otras palabras, las características (observadas) de la descendencia no siempre son idénticas a las características (observadas) de los progenitores (p. ej., el color de las flores). Segundo, algunos genes son “dominantes”, y siempre se manifiestan; otros son “recesivos” y sólo se manifiestan bajo ciertas condiciones (véase adelante). Mendel concluyó que la unidad de herencia era una “partícula”, un paquete discreto de información que no se mezclaba con la reproducción, sino que se heredaba en su forma original: el hecho de que los fenotipos pueden “saltarse” generaciones es evidencia de la naturaleza de partícula de los genes. La figura 2.2 muestra cómo la herencia mendeliana difiere de la teoría de la mezcla.

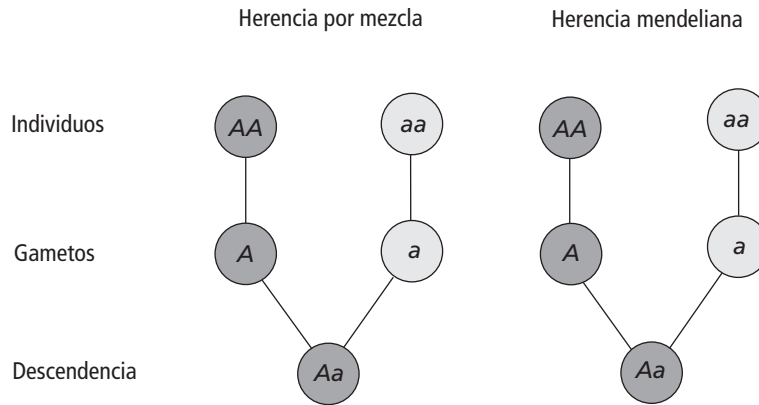


FIGURA 2.2

Herencia mendeliana comparada con la teoría de la herencia por mezcla. Los alelos de los progenitores para negro (A) y blanco (a) se conservan en la transmisión mendeliana, pero se combinan para dar gris en la transmisión por mezcla. La transmisión mendeliana conduce a que los genes pasan a las generaciones futuras sin alteración (excepto por las mutaciones), mientras que con la mezcla, los genes se ven alterados en cada generación subsiguiente.

Existen dos leyes referentes al trabajo de Mendel. En primer lugar se encuentra la *ley de segregación*, que afirma que existen dos elementos de herencia para una característica única. Estos dos elementos se segregan, o se separan por completo durante la herencia, de modo que la descendencia recibe sólo uno de los dos elementos. En segundo lugar está la *ley de distribución independiente*, que afirma que la herencia de dos características es independiente.

Proporciones mendelianas

Las proporciones mendelianas expresan el porcentaje de los diferentes fenotipos esperados en los descendientes de progenitores con combinaciones particulares de genotipos (figura 2.3). Como se puede ver, las combinaciones de genes dominantes y recesivos proporcionan distribuciones estadísticas del fenotipo probable. Este tipo de análisis es importante en el caso de trastornos genéticos que siguen un patrón de herencia mendeliano.

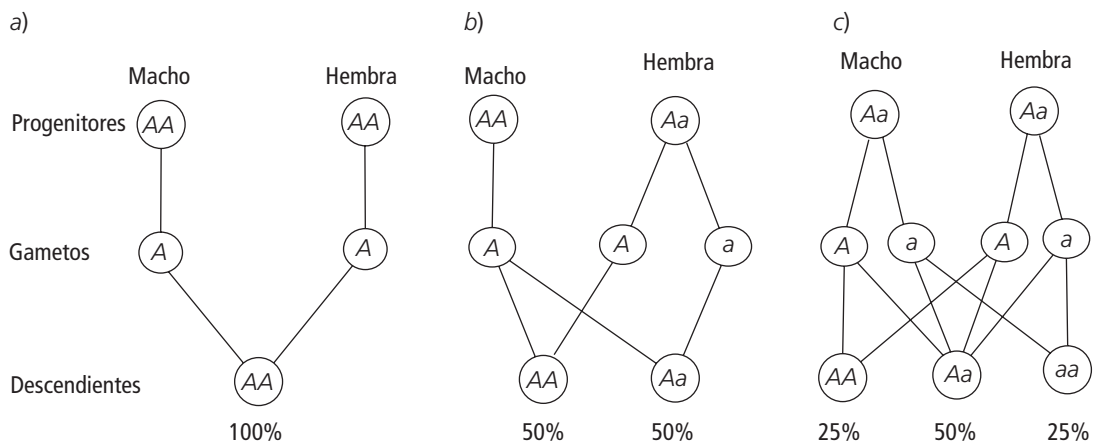


FIGURA 2.3

Proporciones mendelianas para a) cruce $AA \times AA$; b) $AA \times Aa$, y c) cruce $Aa \times Aa$.

Genética básica

Cada célula del cuerpo contiene un conjunto completo de genes, con la excepción única de las células sexuales (esperma masculino, óvulos femeninos; éstos son *gametos*). El genoma completo es el *genotipo*, mientras que el *fenotipo* es la forma final, o expresión, del genotipo. Los fenotipos cambian a causa de la exposición al ambiente, los genotipos no varían (pero véase la sección de Mutaciones). El desarrollo es el proceso en el que los genes interactúan con el ambiente a fin de moldear el fenotipo final. A lo largo de la vida los genes continúan representando un papel importante, regulando cada aspecto del cuerpo.

Los genes se encuentran en los cromosomas, que están localizados en el núcleo de las células (véase figura 2.4). En los seres humanos existen 23 pares de cromosomas (otros animales tienen más o menos; perros, 19; ratones, 20; moscas, 4; carpas, 52); en cada par de cromosomas, y en el mismo *locus* (plural, *loci*), existe una versión diferente de un gen específico. Estas versiones del gen se denominan *alelos*: éstos son la unidad de la herencia. Los genes que vienen en diferentes variedades (es decir, alelos) se denominan “polimorfos” (que significa “muchas formas”). En términos generales, un gen (alelo) se puede definir como un segmento de ADN que tiene efectos funcionales específicos (p. ej., color de los ojos). Si ambos cromosomas tienen el mismo alelo, entonces se dice que el individuo es “homocigótico” para ese gen; si los dos cromosomas tienen alelos diferentes, se dice que el individuo es “heterocigótico” para ese gen. Cada padre proporciona 23 cromosomas y 22 de ellos son *correspondientes* u *homólogos*: éstos son iguales sea que provengan del padre o de la madre; pero el cromosoma 23 es diferente. Este cromosoma sexual viene en dos formas: X y Y.⁹ Las mujeres heredan XX, los varones XY. Estos dos cromosomas determinan (por lo general) el fenotipo final; sin embargo, diversas condiciones evitan que estos cromosomas conduzcan a los resultados predichos (véase capítulo 6).

Cuando se tiñen y se ven bajo un microscopio óptico, los cromosomas revelan un patrón de bandas claras y oscuras que reflejan las diferencias regionales en la cantidad de los cuatro pares base (véase figura 2.5). Estas diferencias en variación regional permiten que se pueda identificar a los cromosomas; un análisis denominado *cariotipo*.

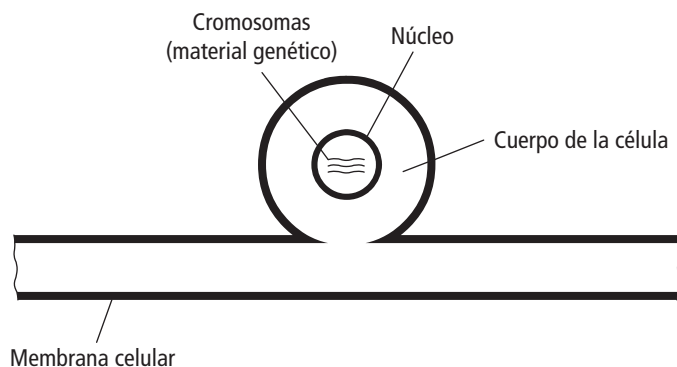


FIGURA 2.4

Prototipo de célula, núcleo y ADN. El material genético (los genes en 23 pares de cromosomas) se localizan en el núcleo del cuerpo de la célula. Este material genético es el responsable del funcionamiento de la célula y, en el caso de las neuronas, es de especial importancia en la regulación de neurotransmisores (mensajeros químicos) así como del crecimiento celular implicado en las conexiones neuronales.

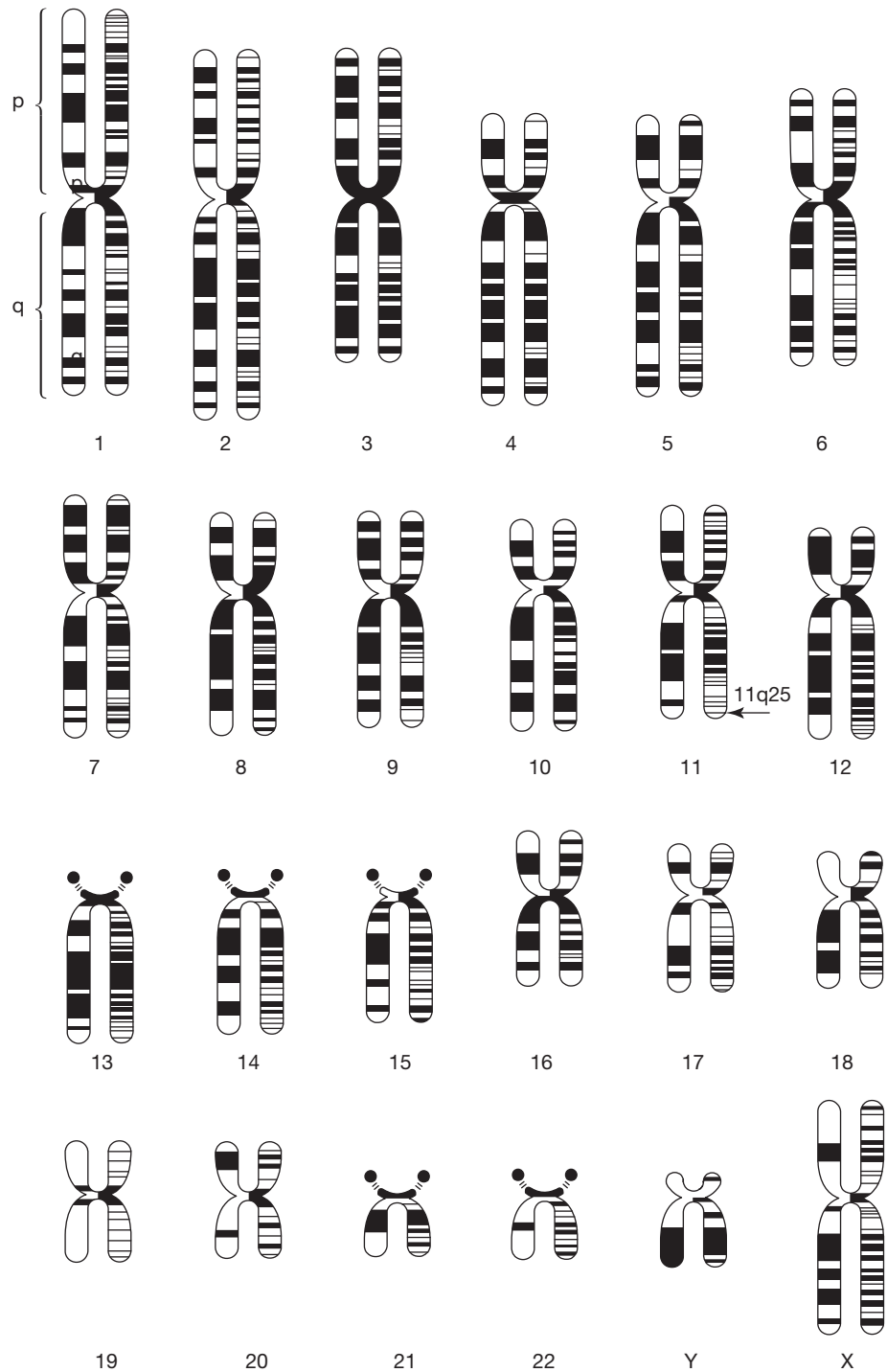


FIGURA 2.5

Cuarenta y seis cromosomas. Existen 23 pares de cromosomas en las células del cuerpo (con excepción de las células sexuales, que sólo cuentan con 23 cromosomas individuales). El patrón de bandas refleja las secuencias sobre la hebra de ADN. Cada cromosoma está enredado con su pareja, al centro, como se muestra. Los genes se identifican por su localización en la hebra (p = mitad superior; q = mitad inferior) y por su posición en la misma. Por ejemplo, en el cromosoma 11 se muestra el gen 11q25 (implicado en la anemia de células falciformes). El cromosoma 23 es el responsable de la determinación del sexo: el masculino Y es mucho más pequeño que el cromosoma X femenino. Los cromosomas se tiñen para revelar sus patrones específicos y por tanto pueden identificarse, proceso conocido como cariotipificación.

Tener dos conjuntos de cromosomas y, por tanto, dos versiones de cada gen, se conoce como *diploide* (donde “diplo” significa dos o doble y “oide” significa parecido o semejante) (véase figura 2.6). Los gametos (células sexuales) son *haploides* (“haplo” significa único), que contienen un solo cromosoma.

Genes dominantes y recesivos

El trabajo de Mendel fue preponderante en la distinción entre los diferentes tipos de genes con efectos diversos. Los genes pueden ser *dominantes* (denotados por la letra *A* mayúscula), o *recesivos* (denotados por la letra *a* minúscula). Si un gen dominante (*A*) se encuentra presente en al menos uno de los dos cromosomas, entonces se expresará su fenotipo; para que se exprese el fenotipo de un gen recesivo, los genes de ambos cromosomas deben ser recesivos (es decir, *aa*); en este caso, el individuo es homocigótico para ese gen.

Muchos fenotipos patológicos son el resultado de genes recesivos (p. ej., anemia de células falciformes; véase adelante). Los genes recesivos no se expresarán en presencia de un gen dominante, que por lo general tiene una frecuencia mayor dentro de la población; por tanto, los genes recesivos pueden evadir la presión selectiva y pasar a las generaciones futuras. Los genes dominantes que expresan su fenotipo patológico (letal) al principio de la vida se vuelven extintos con rapidez: el individuo afectado no se reproduce y no hereda el gen.

Células sexuales (gametos) y reproducción

Las células de nuestro cuerpo continuamente están dividiéndose y los 46 cromosomas, replicándose; éste es el proceso de *mitosis*. La excepción principal es la producción de las células sexuales: los *gametos* (de *gamein*, “casarse”). El conocimiento de la manera en que se dividen las células sexuales resuelve otro de los problemas de Darwin: el origen de la variedad en la descendencia. A diferencia de otros tipos de células, los gametos

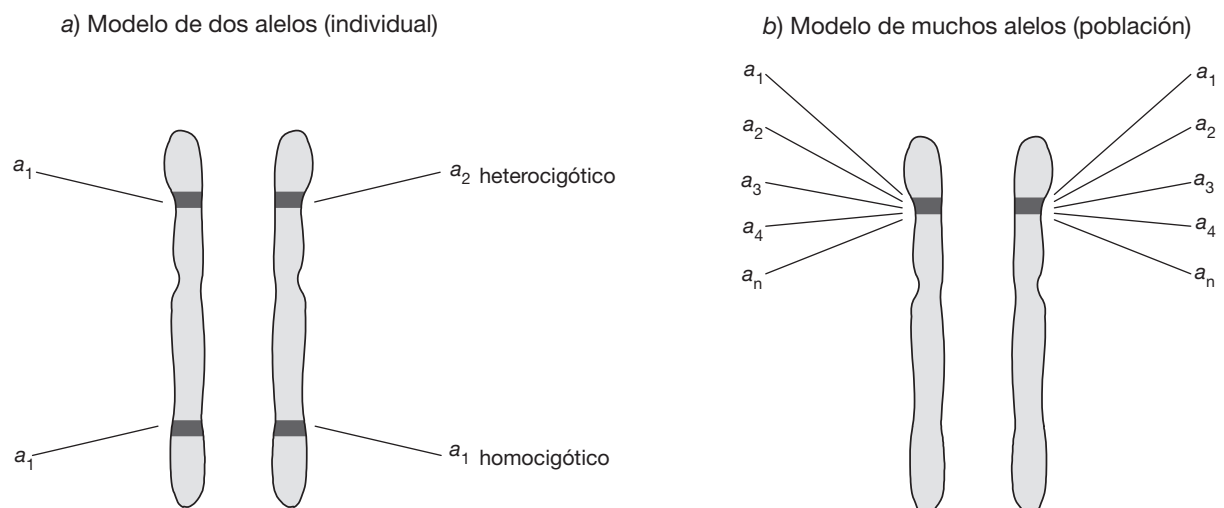


FIGURA 2.6

Alelos homocigóticos y heterocigóticos. Para cualquier gen dado (que siempre se encuentra en la misma localización en ambos cromosomas), los alelos (es decir, versiones) pueden ser iguales (es decir, homocigóticos) o diferentes (es decir, heterocigóticos). Sólo puede haber dos versiones del gen en cualquier individuo, ya que sólo hay dos hebras de cada cromosoma a), pero puede haber muchos alelos distribuidos dentro de la población b).

contienen sólo 23 cromosomas, no 46. El cromosoma 23 del padre puede ser X o Y; el de la madre siempre es X; así, es el gameto del padre el que determina el sexo de la cría (figura 2.7).

La región que determina el sexo en el cromosoma Y (gen SRY) se localiza cerca de la punta de la estructura (en ocasiones se desprende durante la producción de espermatozoides y se adhiere a uno de los cromosomas de la cría XX; este accidente de la naturaleza puede conducir a crías que parecen machos [p. ej., genitales] y que son masculinos en todo sentido a excepción de la ausencia de un cromosoma Y masculino normal). El gen SRY contiene menos de 1 000 pares base y códigos para 204 aminoácidos (véase adelante); en otras palabras es un gen relativamente sencillo, pero que tiene consecuencias importantes. El SRY actúa como interruptor molecular que da órdenes a otros genes y es el único gen necesario para la producción de testículos. Se activa cerca de cuatro semanas después de la concepción y, “en su breve momento de gloria envía a miles de millones de bebés en un viaje masculino” (Jones, 2003, p. 6). El gen SRY se discute en mayor detalle en el capítulo 6.

Entrecruzamiento

Durante la producción de gametos, los cromosomas se separan y se mezclan (por supuesto, la integridad de los genes separados se retiene); por tanto, cada cromosoma único dentro del gameto (con la excepción del cromosoma sexual X/Y) es una combinación

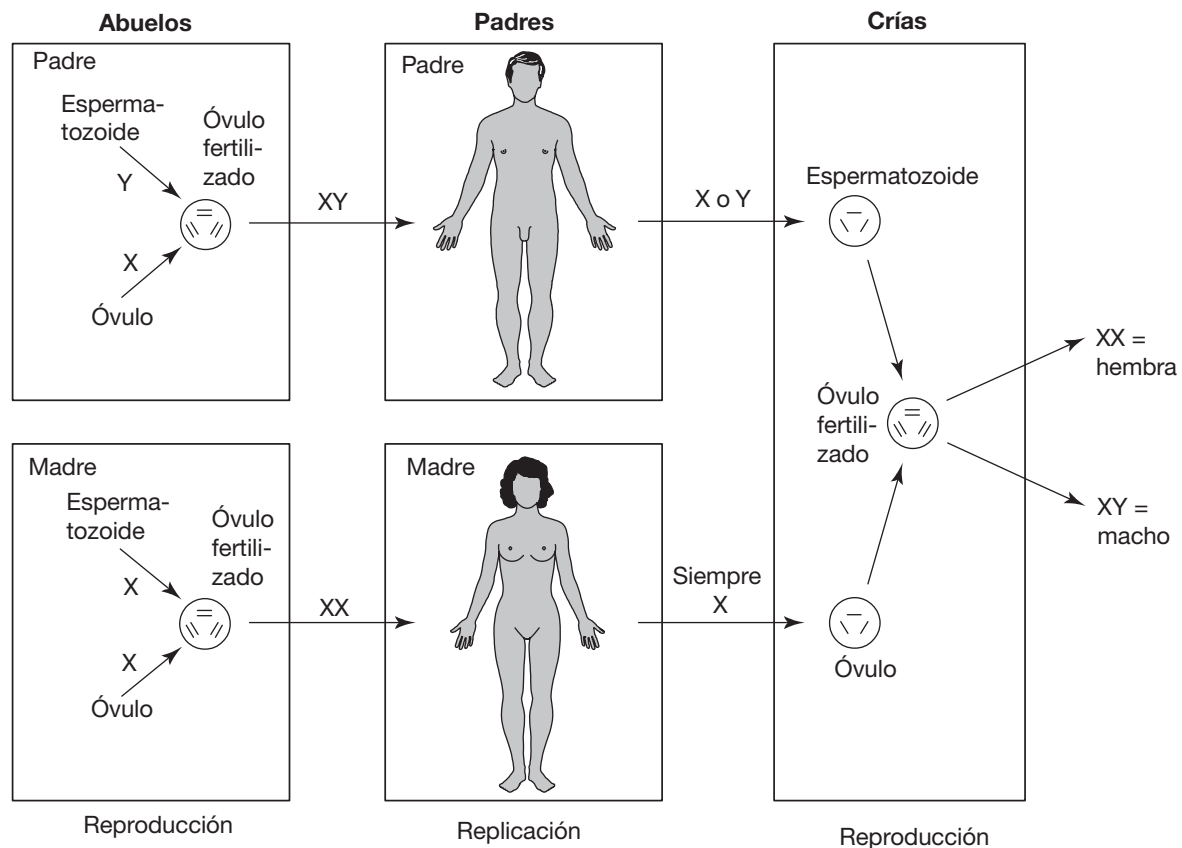


FIGURA 2.7

El ciclo reproducción-replicación. Las células sexuales (ovarios y espermatozoides) contienen 23 cromosomas. El cromosoma 23 de la madre siempre es X, el mismo cromosoma del padre puede ser X o Y (el cromosoma del padre determina el sexo de la cría). Los 23 cromosomas se heredan a partir del padre y de la madre, lo cual produce 23 pares de cromosomas en la cría.

de los dos cromosomas originales. Este resultado se logra de la siguiente manera. Antes de la producción de gametos, los pares de cromosomas se alinean unos con otros e intercambian alelos; este proceso se conoce como entrecruzamiento (figura 2.8).

Así, los cromosomas que cada padre hereda son verdaderamente únicos. Calculando el número de alelos posibles (30 000 a 40 000) multiplicados por 23 cromosomas produ-

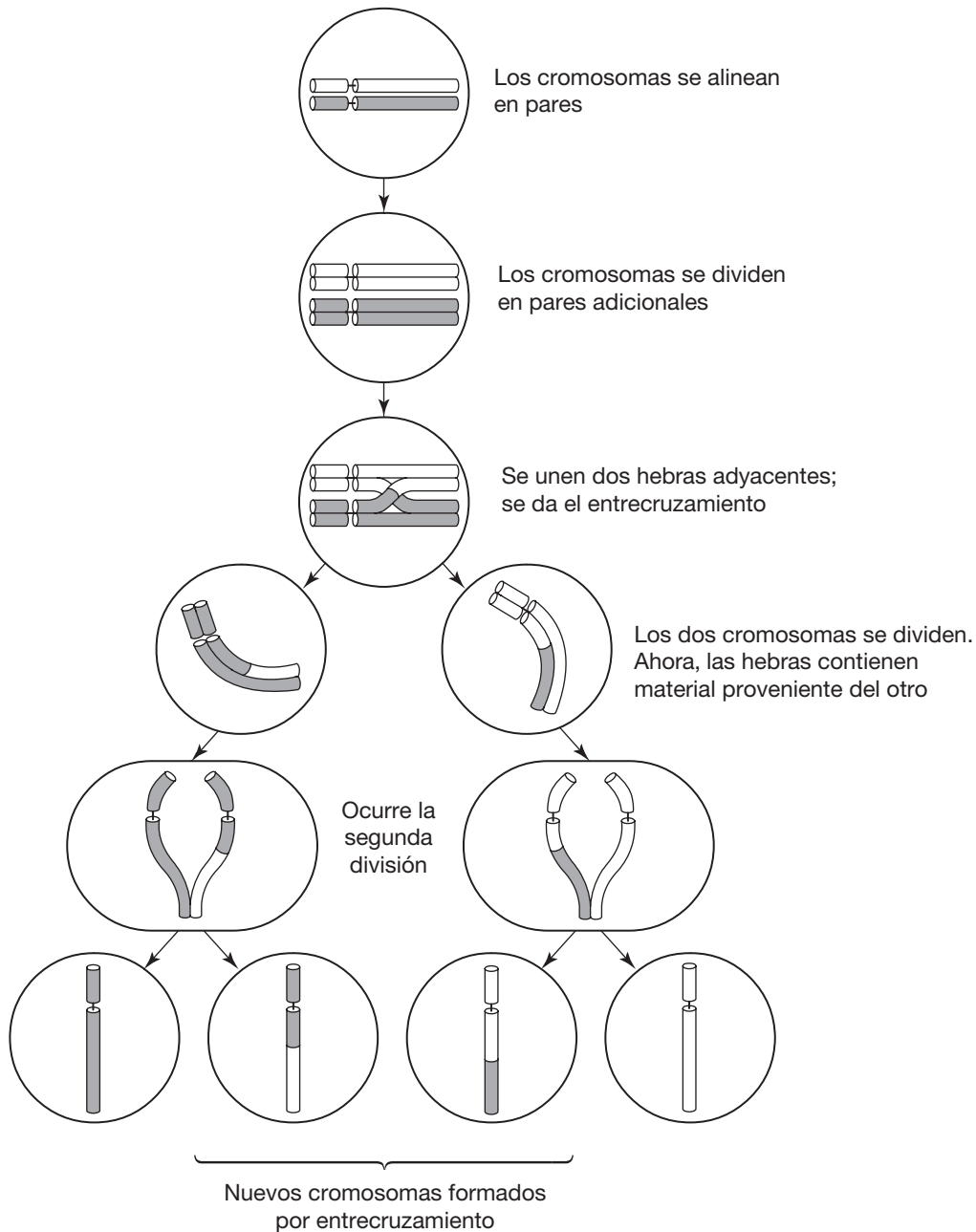


FIGURA 2.8

Entrecruzamiento de alelos. Durante la producción de gametos (células sexuales) sucede un entrecruzamiento de segmentos de ADN entre los pares de cromosomas. El último cromosoma único heredado a la cría es, por tanto, una combinación de las dos versiones que cada progenitor tiene de cada uno de los 23 pares de cromosomas. Este proceso produce una variación considerable en los genes heredados.

ce un número astronómico de fenotipos posibles. Esta recombinación de alelos en cada generación ayuda a explicar la variedad de fenotipos que se ven en las crías.

Tomemos un ejemplo simplificado de división y recombinación de alelos en la formación de gametos (figura 2.9). En el centro del círculo aparecen dos pares de cromosomas (a y b) con dos alelos para cada gen en cada cromosoma (a_1 , a_2 , b_1 , b_2). ¿Cuántas combinaciones diferentes posibles de gametos pueden formarse a partir de este sencillo ejemplo? Este principio se puede demostrar con referencia a un gen simplificado de estatura/gordura (tal vez un buen ejemplo dado el progreso significativo que se ha hecho en la comprensión de los mecanismos genéticos de la masa corporal; Barsh, Farooqi y O'Rahilly, 2000). Los posibles resultados se muestran en la figura 2.9.

Con tan sólo dos alelos de dos cromosomas existen cuatro fenotipos. Pero dado que existen cerca de 40 000 genes en el genoma humano, imagínese la cantidad de fenotipos posibles. El número se acerca a los billones. Además, si consideramos que es frecuente que los genes interactúen entre sí y que a menudo no son completamente dominantes ni recesivos, entonces es posible apreciar que el número posible de combinaciones fenotípicas excede con mucho el número de seres humanos que alguna vez han vivido: en verdad, todos somos únicos. Este proceso de entrecruzamiento proporciona la variación que permite que funcione la evolución. Además de esta variación existe la variación adicional proveniente de las mutaciones (véase adelante).

Impronta genética

En muchas especies, incluyendo a los seres humanos, existe evidencia de la existencia de algo que se conoce como “impronta genética”. Éste es un tipo de herencia por medio del cual sólo se expresa un alelo parental, mientras que el otro se silencia. Así, algunos genes están marcados o “improntados” según sus orígenes y este efecto puede influir en el proceso del desarrollo. Es posible que este proceso también ayude a equilibrar las tendencias conflictivas de los genomas materno y paterno (p. ej., desde el punto de vista del

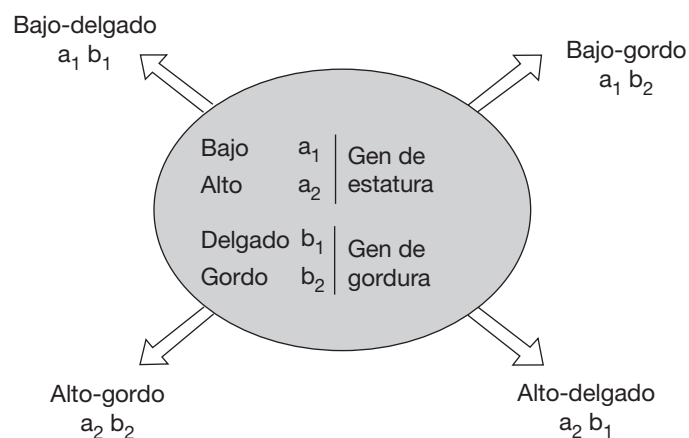


FIGURA 2.9

Genes de estatura/gordura. Con dos alelos de dos genes distribuidos en dos cromosomas existen cuatro posibles combinaciones genéticas. Suponiendo que un valor genético de 1 codifica para una puntuación baja y 2 para una puntuación elevada, entonces tendremos las siguientes combinaciones: 1) a_1, b_1 = bajo-delgado; 2) a_1, b_2 = bajo-gordo; 3) a_2, b_1 = alto-delgado, y 4) a_2, b_2 = alto-gordo. Ésta es una burda simplificación de la verdadera complejidad del tamaño corporal, pero ilustra la combinación de alelos separados que dan una “predisposición genética” al desarrollo del verdadero tamaño corporal (es decir, del fenotipo).

padre, existe un gran interés en desarrollar un bebé más grande; pero la madre no quiere un bebé que sea demasiado grande).

Se han hecho extensos estudios con ratones de un gen improntado (IGF2) que produce una hormona del crecimiento, similar a la insulina, que representa un papel en el desarrollo celular del embrión inicial y de la placenta. Cuando la hormona se activa en la placenta aumenta el número de nutrientes que pueden pasarse de la madre a la cría. No es de sorprender que este gen provenga del padre. La desactivación (“suspensión”) de este gen conduce a que las crías de ratón sean 40 por ciento más pequeñas. Los genes maternos parecen trabajar de manera contraria: la madre activa el gen de un receptor cuyo papel es absorber el exceso de proteína producido por el IGF2 del padre; en efecto, sus genes están contrarrestando el efecto del IGF2 paterno, reduciendo la cantidad de nutrientes que logran pasar a través de la placenta. Los ratones que carecen del gen materno son 16 por ciento más grandes que los ratones normales.

La evidencia más llamativa de impronta en el desarrollo psicológico se encuentra en el síndrome de Turner, que es un trastorno genético inusual que afecta a una de cada 2 000 niñas nacidas cada año. El síndrome de Turner es el resultado de un cromosoma X faltante: el cromosoma X único puede heredarse de la madre o del padre, de modo que en lugar de ser XX, tales mujeres son X0. Estas niñas pueden tener dificultades en el aprendizaje de habilidades sociales y tienden a ser indisciplinadas, impulsivas, agresivas y antisociales en términos generales: interrumpen conversaciones, malinterpretan las expresiones faciales de los demás y a menudo son muy insensibles. Skuse y colaboradores (1997) encontraron que las niñas que heredan su cromosoma X de sus madres son más indisciplinadas y tienen mayores problemas para adaptarse. Así, parece que el cromosoma X heredado del padre actúa como freno a la conducta; ya que los varones reciben su cromosoma X de la línea materna, tienden a ser menos bien portados. En apariencia, las madres convierten a sus hijos en hombres. (Véase también Bishop *et al.*, 2000.)

¿Por qué sexo?

¿Por qué razón tenemos que reproducirnos sexualmente, mezclando nuestros propios genes con aquellos de otros miembros de la especie? No todos los organismos se reproducen sexualmente; algunos organismos se clonan a sí mismos por medio de la meiosis asexual. En la discusión que sigue, se mostrará que la hipótesis del *gen egoísta* (Dawkins, 1976) bien pudo haber favorecido la reproducción asexual. Así también, hay un costo asociado con la reproducción sexual: conduce a una mayor variedad de errores (mutaciones). Según la lógica del pensamiento darwinista, la reproducción sexual debe tener alguna ventaja. ¿Cuál podría ser?

Por lo general, con la reproducción asexual (replicación), no hay variación de una generación a la siguiente (las mutaciones son la única fuente de variación). Esta situación es excelente si los genes que se están heredando proporcionan un nivel suficiente de supervivencia y valor reproductivo (*aptitud*). Imaginemos que se pudiera lograr esta situación altamente deseable (aunque improbable). ¿Se esperaría que continuara esta situación? La respuesta es “no”. Se sabe que las mutaciones ocurren con frecuencia (de hecho, con gran frecuencia: se cometen errores en la transcripción de secuencias de ADN durante la producción de gametos; véase adelante); y se sabe que la mayoría de las mutaciones o bien no tienen efecto alguno sobre la aptitud o bien reducen la misma (los errores rara vez conducen a mejorías; aunque sí sucede de manera ocasional). Así, nuestro animal asexual imaginario que alcanzó un estado perfecto de aptitud genética rápidamente se extinguiría ya que *todas* las mutaciones se heredarían a *toda* su descendencia y estas mutaciones dañinas se acumularían a lo largo de las series de generaciones. ¡Imagínese una mutación que hiciera que las crías fueran infértiles!

En virtud de la reestructuración del material genético que en cada generación se logra por medio de la reproducción sexual, algunas de las crías recibirán genes dañados (a causa de errores en la división celular), o heredarán un genotipo deficiente, pero otras crías recibirán genes que enriquezcan su aptitud, aumentando así sus posibilidades de supervivencia y reproducción. Por tanto, la reproducción sexual es una buena manera de cubrirse en contra de un futuro ambiente incierto. Tal flexibilidad es de especial importancia en la lucha en contra de la evolución de virus parásitos que necesitan cuerpos huéspedes para replicarse (a menudo destruyendo el cuerpo del huésped en el proceso; p. ej., los virus de VIH).

Genes, inmunidad y atracción sexual

Un ejemplo del tipo de mecanismo proximal que se desarrolla para evitar los efectos de los genes defectivos se muestra en el caso de la elección de parejas con base en la compatibilidad del sistema inmune. El *complejo mayor de histocompatibilidad* (MHC) es un conjunto polimorfo de genes (es decir, que contiene diferentes alelos del mismo gen) que representan un papel importante en el funcionamiento del sistema inmune (en los vertebrados, incluyendo a los seres humanos). Los genes MHC producen proteínas que identifican patógenos externos (p. ej., son los responsables del típico rechazo a los órganos trasplantados y por tanto deben suprimirse después de un trasplante); estos genes muestran una enorme variabilidad interindividual y por esta razón hacen que sea difícil encontrar donadores adecuados de médula ósea.

Diversos estudios han mostrado que, en los ratones y en los seres humanos, existe una preferencia por parejas sexuales que tengan un genotipo MHC diferente: esto se puede detectar en las feromonas de la pareja (Wedekind *et al.*, 1995). La idea es que las crías sean heterocigóticas para este/estos gen(es) y que, por tanto, tengan sistemas inmunes más robustos. Por ejemplo, las mujeres prefieren el olor de las camisas que contienen el sudor de varones con genes MHC diferente a los suyos. En un estudio, la preferencia por los ingredientes de perfumes se correlacionó con genotipos MHC (Milinski y Wedekind, 2001). Primero, se realizó una genotipificación del polimorfismo MHC de los participantes, después se les expuso a diferentes aromas y se les preguntó *a*) si les gustaría que olieran como ese aroma o *b*) si les gustaría que sus parejas olieran a ese aroma. Los resultados mostraron que existía un patrón consistente de preferencia por aromas para uno mismo predicho por el polimorfismo MHC de los participantes. Las implicaciones de este estudio son que los aromas se utilizan para amplificar los olores corporales a fin de anunciar la propia inmunogenética.



¿Cómo hubiera modificado Darwin su teoría de la evolución si hubiese sabido acerca de la genética clásica?

ADN: la molécula de la vida

La publicación en 1953 de James Watson (n. 1928) y de Francis Crick (1916-2004) en cuanto a las bases moleculares del gen representa uno de los adelantos más importantes en la biología. (Véase figura 2.10.) La delineación de la estructura de la molécula del ácido desoxirribonucleico (ADN)¹⁰ generó una nueva ciencia de la biología molecular y ahora, con la decodificación del genoma humano, promete revolucionar las ciencias de la biología y la medicina. Junto con Maurice Wilkins, Watson y Crick recibieron el premio Nobel en 1962 (el otro nombre importante en esta historia es Rosalind Franklin, quien reunió las imágenes radiológicas que permitieron que Watson y Crick adivinaran la estructura de la molécula de ADN; la Dra. Franklin murió de cáncer, posiblemente a causa de su trabajo con rayos X, antes de que se otorgara el premio Nobel, que no se otorga a

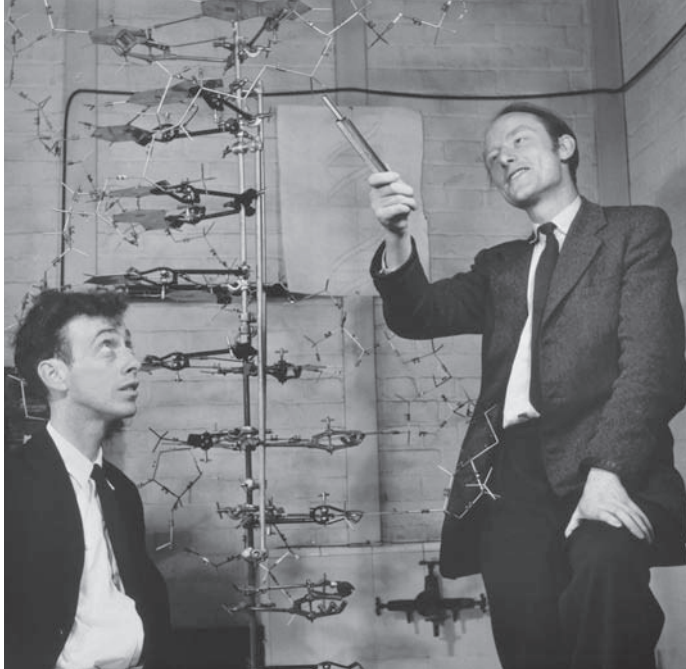


FIGURA 2.10

Francis Crick (derecha) y James Watson (izquierda) admirando su modelo original de la estructura del ADN poco después de su descubrimiento en Cambridge, Reino Unido, en 1953. (Fotografía © A. Barrington Brown/Science Photo Library.)

personas fallecidas; Maddox, 2002).¹¹ El ADN ha existido durante miles de millones de años; la muestra más antigua que se ha descubierto data de hace 425 millones de años.

Un gen puede definirse como un segmento de la molécula de ADN que es *a*) heredable en términos mendelianos, y *b*) funcional en términos de producir un rasgo fenotípico específico. El ADN y sus proteínas de apoyo forman el cromosoma. El Proyecto del Genoma Humano y una empresa privada de biotecnología, Celera Genomics (Venter *et al.*, 2001) han publicado versiones preliminares de las 3 mil millones de secuencias básicas del genoma humano;¹² abarca casi 750 000 hojas tamaño A4 (210 × 297 mm) y ocuparía 82.3 metros de repisas de biblioteca (por fortuna, se encuentra libremente disponible en Internet y en discos de computadora).¹³ Ambos grupos de investigación estiman que el número de genes se encuentra entre los 26 000 y los 40 000, un cálculo mucho menor al que se había pensado con anterioridad, sólo del doble del tamaño que el de la humilde *Drosophila* (mosca del vinagre, mosca de la fruta) ¡y aproximadamente de la misma magnitud que el de los ratones y los gusanos! ¡Según científicos chinos, el arroz tiene más de 46 000 genes!

El 50 aniversario del descubrimiento de la estructura del ADN se celebró por medio de una serie de artículos breves en *Nature Genetics* (Crow, 2003; Slobodkin, 2003; Mawer, 2003) y por artículos de resumen en *Nature* (24 de abril, 2003) donde se publicó el artículo original de Watson y Crick (1953).

La molécula de ADN consiste de una secuencia de unidades; cada unidad se denomina nucleótido y está formada por un grupo de fosfatos y azúcares con una base adherida. La molécula completa de ADN consiste de dos hebras complementarias apareadas torcidas alrededor de sí mismas de manera similar a la de una escalera libre en espiral, cada hebra compuesta de una secuencia de nucleótidos. Los peldaños de la escalera están

constituidos de grupos alternados de azúcares y fosfatos, químicamente unidos entre sí por pares de bases. Las dos hebras forman una doble hélice (figura 2.11). Esta estructura de ADN tenía sentido tanto química como biológicamente, anunciaron Watson y Crick (1953, p. 737), en una de las máximas subestimaciones de todos los tiempos:

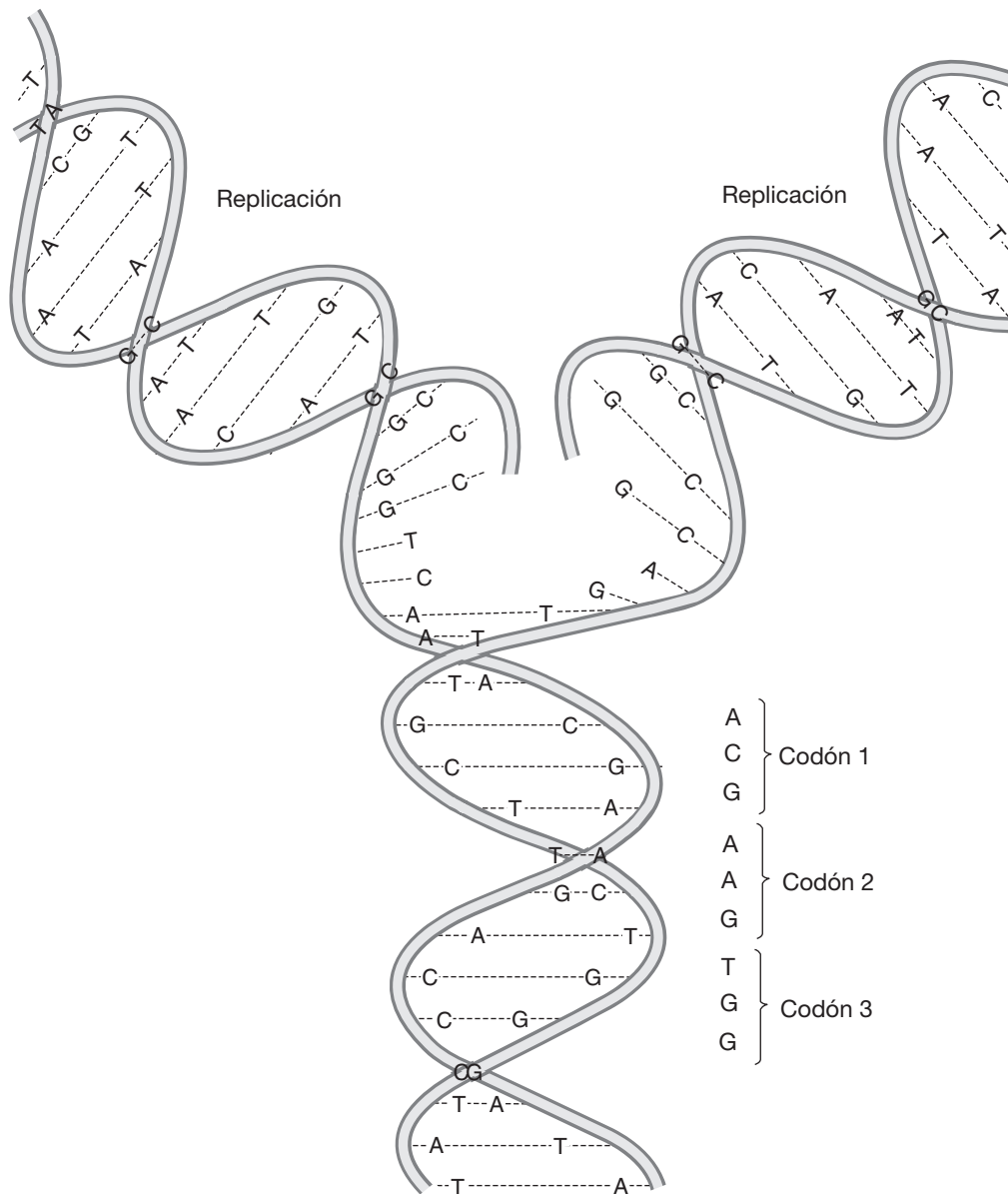


FIGURA 2.11

Estructura de pares base del ADN. Las bases dentro del esqueleto de dos hebras contiene la secuencia de ADN. El esqueleto se compone de fosfato-azúcar. Las cuatro bases nitrogenadas del ADN tienen una relación especial: la adenina (A) siempre se aparea con la timina (T), y la citosina (C) siempre se aparea con la guanina (G). Cuando se "abre" la doble hélice, la segunda hebra se puede reconstruir, lo que conduce a la replicación. Un gen es una secuencia de bases en la molécula del ADN, situadas en una localización específica, que contiene la información suficiente para la producción de proteínas.

No hemos pasado por alto que el apareamiento específico que hemos postulado inmediatamente sugiere un posible mecanismo de copiado para el material genético.

La totalidad de la molécula de ADN está formada por genes (también conocidos como *cistrones*) que se componen de dos partes: *a) intrones* que son secuencias de código activo, y *b) exones*, secuencias de no codificación que pueden ser mucho más largas que las secuencias de codificación. El principio y final de un gen están señalados por secuencias específicas de bases, mismas que proporcionan una especie de sistema de puntuación dentro del mensaje del ADN. La mayoría de las secuencias de bases del ADN no codifican para los genes (es decir, los genes codifican para secuencias de aminoácidos); el cálculo de pares base activos varía de 2 a 5 por ciento. Así, muchos, tal vez la mayoría, de los pares base son lo que se denomina “ADN basura”¹⁴ que consiste de grandes partes de ADN que parecen no codificar para las proteínas.

Proteínas

Un único gen puede contener miles de pares base en la molécula de ADN; la secuencia de estos pares base codifica para la síntesis de proteínas específicas.¹⁵ Las proteínas forman la base del sistema nervioso y producen todas las demás células (p. ej., la *queratina* forma el pelo de los mamíferos y las plumas de las aves; y el colágeno forma la estructura de nuestros huesos y dientes), además de que actúan como transportadores (p. ej., la hemoglobina, la proteína roja que transporta el oxígeno en la sangre) y de servir funciones importantes en los procesos metabólicos, catalizados por una gama de proteínas denominadas enzimas. Aunque el código de ADN es idéntico en cada célula del cuerpo, dentro de una célula particular sólo se *expresa* un subconjunto de genes en la forma de síntesis proteínica.

Las proteínas están hechas de secuencias de aminoácidos. Es la forma tridimensional de las secuencias de aminoácidos la que define la función de la proteína. Cada aminoácido se comporta de manera específica en un sentido químico, de tal modo que las diferentes secuencias de aminoácidos producen proteínas con diferentes propiedades. Por ejemplo, la hemoglobina tiene una secuencia de 144 aminoácidos y la insulina tiene una secuencia diferente de 51 aminoácidos. Como se muestra adelante, el “código genético” especifica la relación entre las secuencias de pares base en la molécula de ADN y la producción de las secuencias de aminoácidos que forman las proteínas del cuerpo. Cada célula de nuestro cuerpo puede contener 10 000 diferentes tipos de proteínas.

El código genético

El descubrimiento de la relación de codificación entre el ADN y las proteínas se describió por completo para mediados de la década de 1960, menos de 20 años después del descubrimiento inicial de la estructura del ADN. Watson (2003) describe hábilmente la búsqueda para este código y detalla a las personas y procesos científicos implicados en la misma.

Pares base de ADN y aminoácidos

La secuencia de nucleótidos en un gen especifica la secuencia de aminoácidos dentro de la proteína. Existen cuatro tipos de nucleótidos en el ADN; difieren únicamente en la parte basal de la unidad del nucleótido. El grupo azúcar-fosfato es el mismo en los cuatro: adenina (A), citosina (C), guanina (G) y timina (T).

A y G pertenecen al grupo químico denominado purinas; C y T son pirimidinas. Dentro de la doble hélice, la A de una hebra siempre se aparea con una T en la otra; y C y G siempre se aparean entre sí. Así, si se conocen los nucleótidos de una de las hebras, también se conocerá la secuencia de la segunda hebra. Este apareamiento de los pares base es esencial para la replicación genética,

que supone que la doble hélice se abra y se reconstruya durante la división celular (figura 2.12). Por ejemplo, si la secuencia de una hebra es AGGCTCCTA, entonces la hebra complementaria es TCCGAGGAT.

Una secuencia de tres letras (llamada tripleta o *codón*) codifica para un aminoácido, pero existen 64 posibles variaciones de estos códigos triples de cuatro bases. De hecho, no hay 64 aminoácidos; sólo existen 20 aminoácidos y una tripleta de “alto”, por lo que sólo se requieren 21 afirmaciones de codificación triple. Ya que no puede haber un código uno a uno entre tripletas y aminoácidos, la mayoría de los 64 mensajes en el código de tripletas son redundantes y varios codones tienen el mismo significado (figura 2.13).

Transcripción y traducción del ADN

¿Cómo es que el código de ADN se traduce a la producción de proteínas? En la primera etapa, una molécula intermedia denominada ácido ribonucleico mensajero (ARNm) se transcribe a partir del ADN (este proceso se denomina *transcripción*). El ARNm tiene una estructura similar a la del ADN, excepto que sólo contiene una hebra y se encuentra presente una base llamada *uracilo* (U) en lugar de la timina (T). (El código genético se expresa en términos de codones dentro del ARNm.) El proceso de transcripción se muestra en la figura 2.14.

La *transcripción* se lleva a cabo dentro del núcleo de la célula. Después de que la molécula de ARNm se ha formado en el gen, abandona el núcleo y viaja a una de las estructuras del citoplasma, llamado *ribosoma*. El ribosoma es el sitio de la segunda etapa principal en la producción de proteínas: es el lugar en el que la secuencia de aminoácidos se toma de la secuencia del ARNm y donde se arma la proteína. A medida que las diferentes células se especializan para distintas funciones, se expresan diferentes segmentos

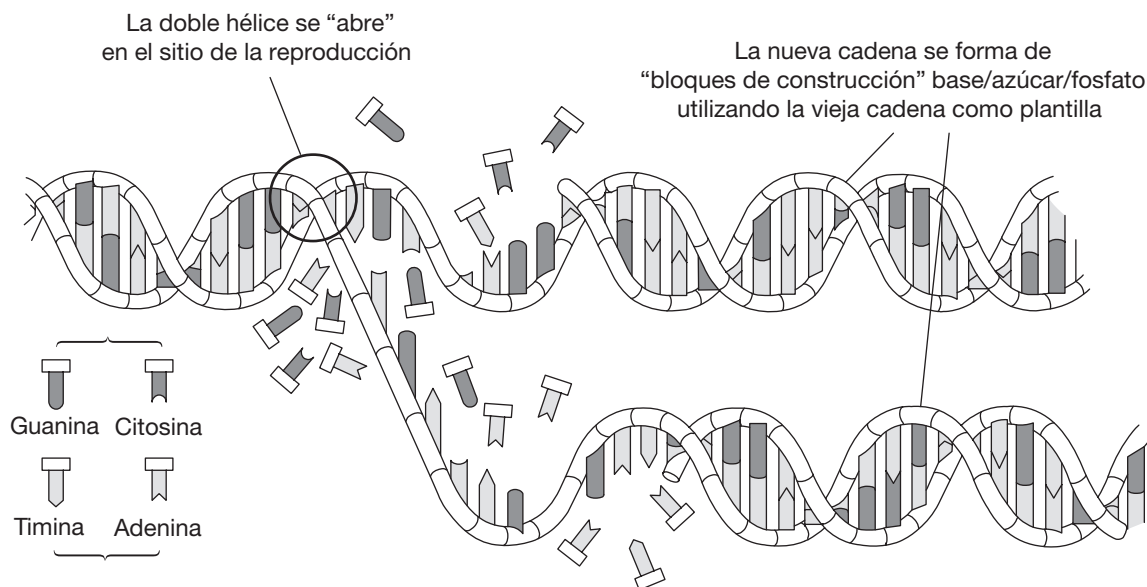


FIGURA 2.12

ADN abriéndose. La replicación del ADN se logra por medio del apareamiento de bases complementarias después de la separación de los dos esqueletos azúcar-fosfato que comprenden la doble hélice.

		Segunda letra					
		A	G	T	C		
Primera letra	A	AAA Fenilalanina AAG Fenilalanina AAT Leucina AAC Leucina	AGA Serina AGG Serina AGT Serina AGC Serina	ATA Tirosina ATG Tirosina ATT Alto ATC Alto	ACA Cisteína ACG Cisteína ACT Alto ACC Triptófano	Tercer letra	A G T C
	G	GAA Leucina GAG Leucina GAT Leucina GAC Leucina	GGA Prolina GGG Prolina GGT Prolina GGC Prolina	GTA Histidina GTG Histidina GTT Glutamina GTC Glutamina	GCA Arginina GCG Arginina GCT Arginina GCC Arginina		A G T C
	T	TAA Isoleucina TAG Isoleucina TAT Isoleucina TAC Metionina	TGA Treonina TGG Treonina TGT Treonina TGC Treonina	TTA Asparagina TTG Asparagina TTT Lisina TTC Lisina	TCA Serina TCG Serina TCT Arginina TCC Arginina		A G T C
	C	CAA Valina CAG Valina CAT Valina CAC Valina	CGA Alanina CGG Alanina CGT Alanina CGC Alanina	CTA Ácido aspártico CTG Ácido aspártico CTT Ácido glutámico CTC Ácido glutámico	CCA Glicina CCG Glicina CCT Glicina CCC Glicina		A G T C

FIGURA 2.13

Código de pares base de aminoácidos. El "código genético" es la relación entre tres bases (codones) y 20 aminoácidos: las cadenas de aminoácidos forman las proteínas. Las 64 posibles combinaciones de tripletas se reducen a 20 aminoácidos y a una secuencia de alto mediante la redundancia de la tercera letra (p. ej., GC = arginina, independientemente de la tercera letra).

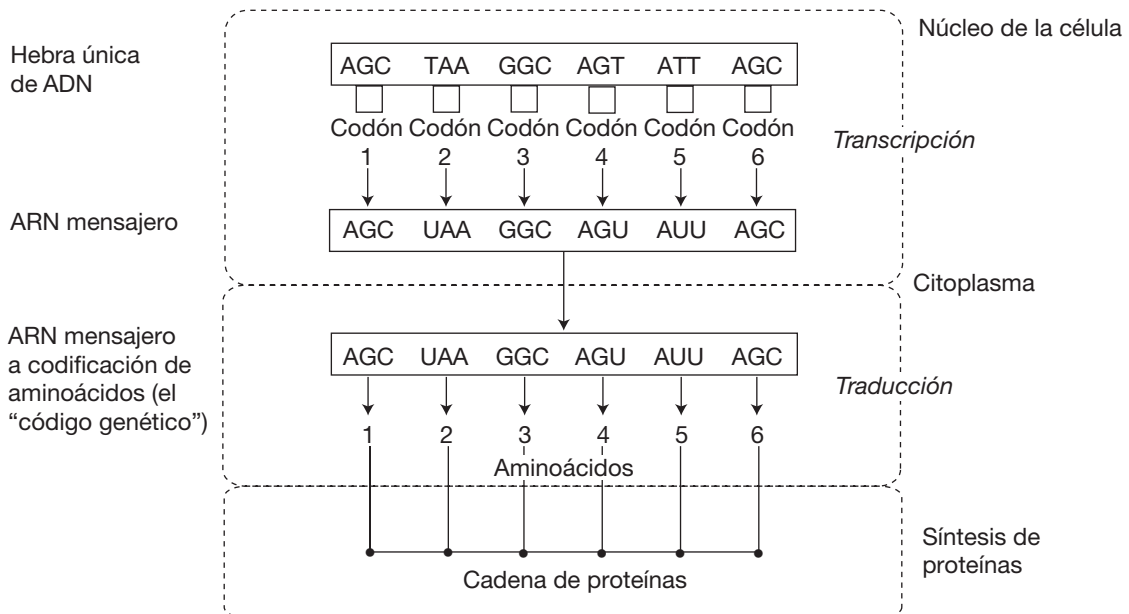


FIGURA 2.14

La transcripción y la traducción son los procesos que conducen del ADN a la producción de proteínas. Primero, el ácido ribonucleico mensajero (ARNm) se transcribe a partir del ADN (ésta es la *transcripción*) en el núcleo de la célula; después, este ARNm, que tiene una estructura similar a la del ADN, a excepción de que cuenta con una sola hebra y contiene una base denominada *uracilo* (U) en lugar de la timina (T), abandona el núcleo y viaja hasta una de las estructuras en el citoplasma, el *ribosoma*, que es la localización en que sucede la segunda etapa principal en la producción de proteínas; aquí es donde la secuencia de aminoácidos se toma de la secuencia de ARNm y se arma la proteína.

de la secuencia del ADN. La molécula del ARNm pasa a través del ribosoma de manera similar a la de una cinta a través de la cabeza de una grabadora: éste es el proceso de *traducción*. La molécula recién sintetizada de ARNm reproduce la secuencia completa del gen, incluyendo a los intrones y después se procesa o “madura” recortando los intrones y uniendo la secuencia de codificación. La traducción en sí se logra por medio de otro tipo más de ARN, llamado *ARN de transferencia* (ARNt).



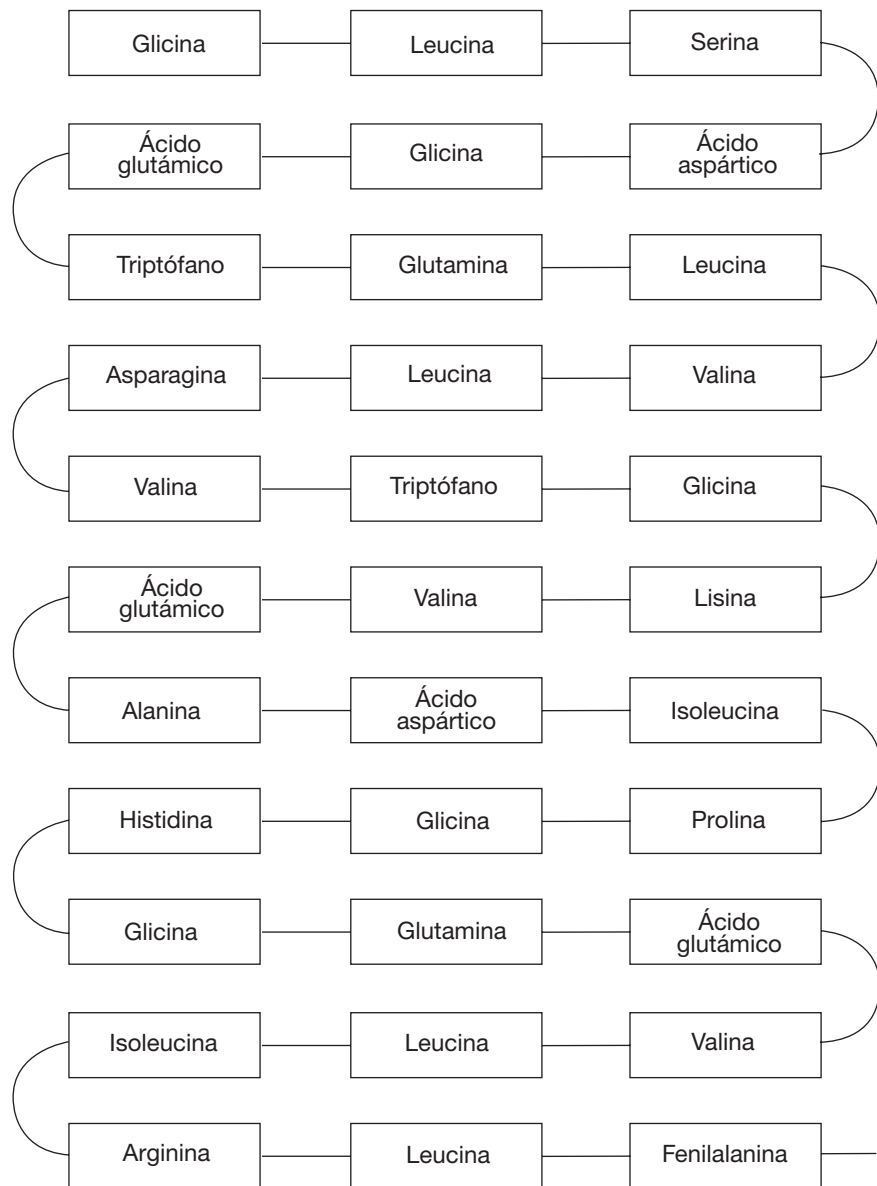
¿Por qué fue tan importante el descubrimiento de la estructura del ADN?

Estructura de aminoácidos de la proteína

Diferentes proteínas tienen diferentes números de aminoácidos (cerca de 100 a 300). Por ejemplo, la insulina tiene 51 aminoácidos. Una proteína de 300 aminoácidos necesita aproximadamente 1000 nucleótidos base (es decir, 300 por 3, más otros 100 para la “señal promotora” que precede una secuencia genética). La estructura de la mioglobina se muestra en la figura 2.15.

FIGURA 2.15

Estructura de la mioglobina (con secuencia de ADN). La proteína de la hemoglobina humana contiene 33 aminoácidos.



Mutaciones: los errores de la vida

Nosotros somos el producto de errores en el ADN; sin embargo, la mayor parte de las veces, los errores en la replicación del ADN o no tienen consecuencia alguna o bien son dañinos. La reproducción sexual es un negocio riesgoso; la división celular, durante la construcción de los gametos, con la división y combinación de segmentos de ADN (entrecruzamiento), tiene una propensión a errores de varios tipos. Además, se piensa que la exposición a la radiación ambiental conduce a las mutaciones; sólo las mutaciones en espermatozoides y óvulos pueden heredarse a las siguientes generaciones. Por ejemplo, durante 1949-1989 la Unión Soviética sometió a prueba 470 armas nucleares en un sitio de Kazajstán; se ha informado de una duplicación en el número de mutaciones en espermatozoides y óvulos en los residentes de esta región afectada.

Las mutaciones pueden ser de dos tipos: *a*) cambios en la codificación de pequeñas secciones de ADN (*mutaciones puntuales*); o *b*) cambios a gran escala dentro de los cromosomas (*mutaciones cromosómicas*); los ejemplos que se proporcionan a continuación se basan en Patterson (1999), quien proporciona una excelente introducción a la evolución y la genética.

Mutaciones puntuales

Considere las cuatro secuencias de codones que se pueden encontrar al final de una secuencia de codificación de genes:

CAT TAG GAT ACT

Suponiendo que la primera letra representa el inicio de la tripleta, estas bases formarán una secuencia de cuatro tripletas que, después de la transcripción y la traducción, especificarán la siguiente cadena de aminoácidos: valina, isoleucina, leucina y una señal de alto. Ahora, suponga que durante la producción de gametos se elimina el primer par base de esta secuencia. Ahora, el mensaje lee:

ATT AGG ATA CT

¿Cuál sería el efecto de esta mutación puntual? Ahora, la primera tripleta se convierte en señal de alto (véase figura 2.13); por tanto, el código restante no se traducirá y la molécula de la enzima carecerá de sus tres últimos aminoácidos. Este tipo de mutación se conoce como *delección*.

Otro tipo de cambio en los pares base puede provenir de una *inserción*. Digamos que ahora aparece G al inicio de la secuencia. Esto produce:

GCA TTA GGA TAC T

Ahora, esta secuencia especifica arginina, asparagina, prolina y metionina, sin que aparezca una señal de alto, de modo que el ADN que sigue también se trasladará y se añadirá a la molécula de la enzima.

La delección o inserción sencilla de una base tiene efectos profundos; pero si se cambian todas las bases de un codón existe un menor impacto porque sólo cambiaría un aminoácido (tal vez uno de entre miles). Las delecciones o inserciones de pares base en números que no sean tres o múltiplos de tres se denominan mutaciones de *marco de lectura*.¹⁶

Otro tipo común de mutación es la *sustitución*, en la que un par base se sustituye por otro. Suponga que la primera de las dos G del centro de la secuencia se ve sustituida por una T, de modo que la tripleta TAG cambia a TAT. El código muestra que ambas tripletas especifican la isoleucina, de modo que este tipo de mutación no tendría efecto alguno (tales mutaciones se conocen como *silenciosas* o *sinónimas*). No obstante, la mayoría de las sustituciones tendrá el efecto de cambiar a un aminoácido (mutaciones de *cambio de sentido*); este cambio puede o no afectar el funcionamiento de la proteína. Las sustituciones que convierten una tripleta en una señal de alto (mutación *terminadora*) son especialmente importantes, ya que detienen la formación adicional del cambio en el aminoácido y por tanto alteran la proteína en forma radical (una señal de alto podría convertirse en un aminoácido, alargando la cadena de aminoácidos).

Mutaciones cromosómicas

Las mutaciones a los cromosomas implican cambios a gran escala. Las mutaciones puntuales cambian la secuencia de codificación; las mutaciones cromosómicas reacomodan la secuencia. Esto ocurre de modo especial en la meiosis, durante el entrecruzamiento. Principalmente son errores o apareamientos incorrectos que suceden durante el entrecruzamiento. Existen diferentes variedades de mutaciones cromosómicas.

- a) Inversiones: una sección del cromosoma conserva su posición, pero presenta una rotación de 180°.
- b) Translocaciones: los cromosomas no homólogos intercambian secciones cromosómicas.

Existen otras mutaciones cromosómicas: *deleciones* y *duplicaciones* (el entrecruzamiento es desigual y un cromosoma obtiene más de lo que pierde, de modo que un gen se duplica en un cromosoma y se pierde en el otro); *fusiones* (dos cromosomas se unen, reduciendo el número de cromosomas por uno), y *fragmentaciones* (un cromosoma se parte en dos, produciendo un cromosoma adicional) (figura 2.16).

Las mutaciones pueden no tener efecto alguno, tener efectos dañinos o quedar ocultas para heredarse a generaciones futuras, momento en el que es posible que se expresen (p. ej., un gen recesivo). Sin embargo, en ocasiones este error puede codificar para un fenotipo que aumente la ventaja adaptativa del animal. Este animal mutante ahora debería tener mayores posibilidades para sobrevivir y reproducirse y, por tanto, de heredar el gen. A lo largo del curso de la evolución animal, estos errores han conferido ventajas adaptativas y han dado por resultado especies nuevas, incluyendo al ser humano.

Es importante apreciar que no existe un gran plan o diseño: la evolución funciona tomando ventaja de los errores de transcripción en el ADN que suceden *únicamente por casualidad* para conferir, en ocasiones, una ventaja en supervivencia y reproducción. Los seres humanos, como todos los demás animales, somos el resultado del error y la serendipia. Muchas mutaciones (en especial en pares base no codificantes o intrones) no producirán una ventaja o desventaja adaptativa; en estos casos, la frecuencia de la mutación en generaciones subsiguientes fluctuará de manera aleatoria; sin embargo, es concebible que tales secuencias de bases inocentes podrían formar parte de una secuencia genética más activa en mutaciones posteriores de esa porción del cromosoma; un ejemplo de *preadaptación* a nivel gen.

Investigaciones recientes están destacando la evidencia de que las pequeñas mutaciones genéticas pueden conducir a cambios más importantes en el fenotipo. Ya se ha mencionado que las nuevas adaptaciones pueden desarrollarse a partir de características existentes o de códigos existentes de ADN (es decir, preadaptación). Ahora, las inves-

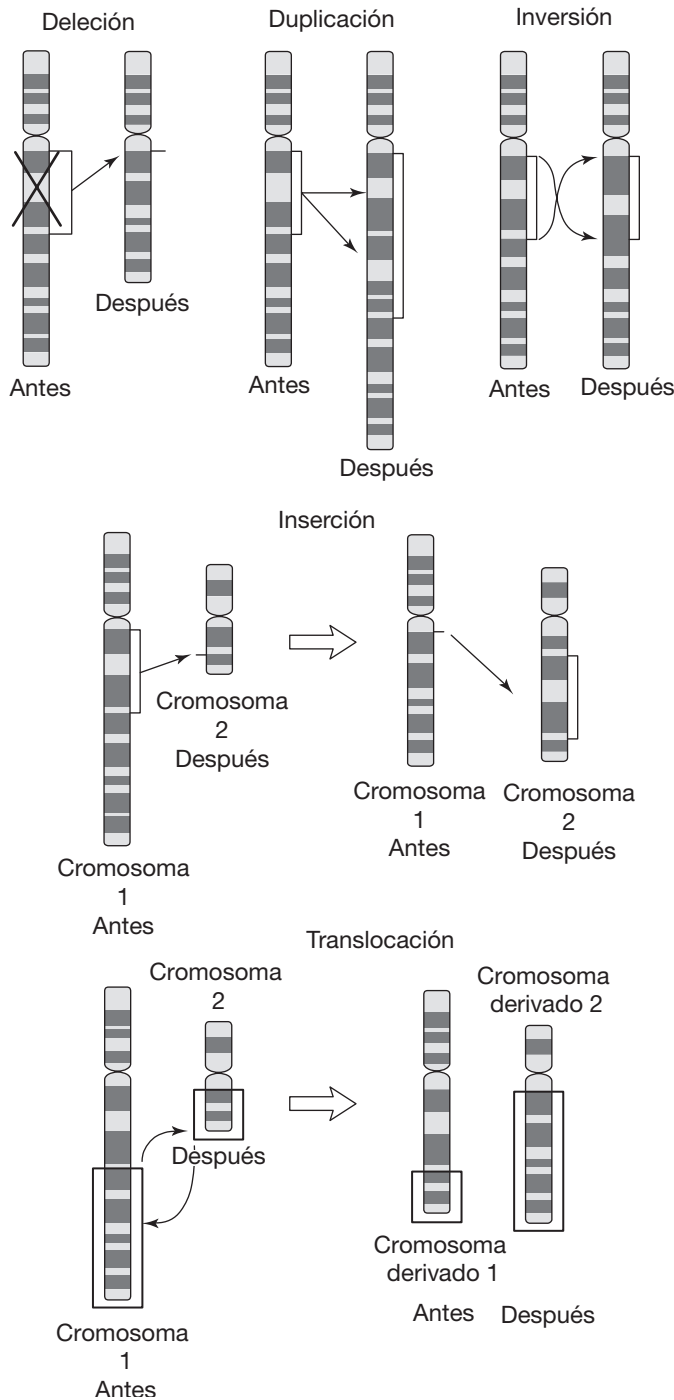


FIGURA 2.16

Algunas de las formas de mutaciones que ocurren en los cromosomas.

tigaciones están mostrando que existen “genes principales” que controlan a otros genes y que pueden conducir a cambios físicos considerablemente grandes. Una clase de 38 genes conocidos como homeobox (*Hox*) parece prender y apagar a otros genes durante el desarrollo embrionario del organismo. En el camarón de salmuera, la supresión de este gen conduce a una reducción de 15 por ciento en el desarrollo de extremidades. Tales investigaciones están empezando a proporcionar una clave acerca de la manera en que la evolución puede producir grandes cambios en las especies; en ocasiones esto se conoce como “evolución puntuada”. En ocasiones, el *locus* de los genes se relaciona con su expresión en el cuerpo (Kmita *et al.*, 2002), lo que señala a algún tipo de mapeo entre los *loci* de los genes y su expresión morfológica.

En esencia, la replicación del ADN es un proceso “egoísta”: el ADN no codifica para algo de manera deliberada ni tampoco le importa para lo que codifica; si es que codifica para algo. La Naturaleza seleccionó las secuencias de ADN que produjeron vehículos fenotípicos (cuerpos) que se reprodujeron y, por tanto, replicaron el gen.

El gen no tiene mayor propósito que el que tiene el agua que corre hacia abajo como consecuencia de la gravedad. Las secuencias de ADN que codificaron para fenotipos que no se reprodujeron o que se preprodujeron a una tasa inferior a la de otras secuencias sencillamente desaparecieron de la reserva genética: es decir se extinguieron. Como bien lo afirma Dawkins (1976, p. ix): “Somos máquinas de supervivencia; vehículos robotizados ciegamente programados para preservar a las moléculas egoístas conocidas como genes.”

En años recientes, uno de los mejores ejemplos de la evolución de una especie, basada en mutaciones aleatorias, es la “superbacteria” hospitalaria: debido al duro ambiente de los hospitales (es decir, uso de desinfectantes, antibióticos, etc.), las bacterias se han visto sujetas a severas presiones selectivas; aquellas que han sobrevivido en este ambiente ahora son resistentes a muchos de los antibióticos de uso común, lo que ocasiona problemas significativos para los cuerpos de los pacientes a los que invaden a fin de duplicarse.



PREGÚNTASE

¿Qué implicaciones tienen las mutaciones en la comprensión de nuestros orígenes biológicos?

Trastornos genéticos

En la actualidad se ha identificado un gran número de trastornos genéticos; cerca de 5 000 trastornos de gen único, la mayoría de los cuales son muy poco frecuentes. Muchos trastornos físicos comunes, incluyendo enfermedades cardíacas y/o cáncer, tienen una contribución genética importante; y ahora se sabe que las enfermedades psicológicas y psiquiátricas tienen un componente genético. A menudo, la interacción genética y ambiental en tales enfermedades es compleja, pero se puede demostrar la importancia de los efectos genéticos en un número de trastornos bien delineados: *a*) fenilcetonuria (PKU), *b*) enfermedad de Huntington (EH), *c*) hemofilia, *d*) neurofibromatosis, *e*) anemia de células falciformes y *f*) síndrome de Down. (Es útil incluir trastornos físicos a fin de mostrar las diferentes formas que puede tomar una mutación genética, así como para destacar por qué algunas mutaciones nocivas se mantienen dentro de la población y cómo se pueden evitar los efectos dañinos de estas mutaciones.)

Fenilcetonuria (PKU)

La fenilcetonuria (PKU) es un grave trastorno de retraso mental que afecta aproximadamente a 1 de cada 10 000 nacimientos. Una mutación en el gen FAH conduce a un problema metabólico ocasionado por la ausencia o inactividad de una enzima en particular, la fenilalanina hidroxilasa. Esta enzima convierte a la fenilalanina (uno de los 20 aminoácidos que conforman a las proteínas) en tirosina; cuando se bloquea esta conversión, los niveles de fenilalanina aumentan en la sangre y pueden detectarse en la orina. Los altos niveles de fenilalanina en sangre deprimen los niveles de otros aminoácidos, privando al sistema nervioso de otros nutrientes requeridos. Los padres de individuos con fenilcetonuria (PKU) por lo general no padecen esta enfermedad; pero el patrón hereditario muestra una poderosa base genética. Como es posible que usted ya haya imaginado, resultó que la fenilcetonuria (PKU) se podía atribuir a la influencia de un gen (alelo) recesivo. Se encontró que el gen PKU se encontraba en el cromosoma 12. Aunque es un trastorno recesivo de gen único, la genética molecular de la fenilcetonuria (PKU) no es sencilla: el gen FAH muestra más de 100 mutaciones, algunas de las cuales producen una forma más leve de retraso. El medio de herencia se muestra en la figura 2.17.

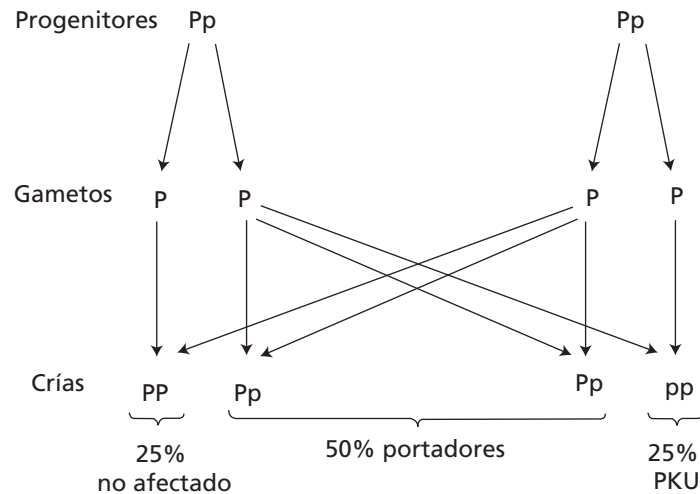


FIGURA 2.17

Patrón hereditario de la fenilcetonuria (PKU). El patrón de herencia de la fenilcetonuria (PKU) es complejo, pero se sabe que es un trastorno recesivo, lo que significa que las crías tienen que poseer ambos genes responsables (Pp); el alto porcentaje de "portadores" (Pp) que no expresan el trastorno permite que este gen escape a la presión selectiva.

Es posible que la fenilcetonuria (PKU) sea el mejor ejemplo de cómo un trastorno puramente genético no implica una incapacidad para alterar su curso de acción. Por fortuna, los efectos de este desagradable trastorno genético se pueden detener por completo a través de una intervención ambiental (dietética), reduciendo la cantidad de fenilalanina que se ingiere en los alimentos (algunos alimentos tienen niveles particularmente elevados de esta sustancia). Como resultado, en la actualidad, muchas personas que padecen fenilcetonuria (PKU) no muestran el fenotipo expresado.

Hemofilia

Este padecimiento es el resultado de la mutación de uno de los genes que produce las proteínas necesarias para coagular la sangre. Este trastorno genético muestra un patrón particular de herencia: está *vinculado con el sexo*. El cromosoma X es el portador de este gen, que es recesivo. El gen no tiene efecto alguno sobre las mujeres (XX), ya que una de las X contrarresta el efecto de la otra (en casos raros, ambas X son recesivas, en cuyo caso la hembra expresaría el fenotipo). Pero en los varones (XY) existe una probabilidad del 50% de que hereden el cromosoma X defectuoso. Si lo hereda el varón, este gen recesivo se comporta como dominante porque no existe un alelo alternativo para el gen (el varón sólo tiene una X y el gen no se encuentra en el cromosoma Y mucho más corto). En este caso se esperaría que la mitad de las crías portaran el gen, pero sólo los portadores masculinos presentarían el trastorno (figura 2.18).

Enfermedad de Huntington (EH)

La enfermedad de Huntington es un trastorno cerebral degenerativo terminal que sucede entre los 30 y 50 años de edad y que se encuentra en 4 a 7 personas entre cada 100 000 de la población. También tiene una base genética bien definida. A diferencia de la *hemofilia*, su base genética no involucra alelos recesivos (figura 2.19). La EH se ha vinculado con un marcador del ADN cercano a la punta del cromosoma 4; la secuencia de ADN del

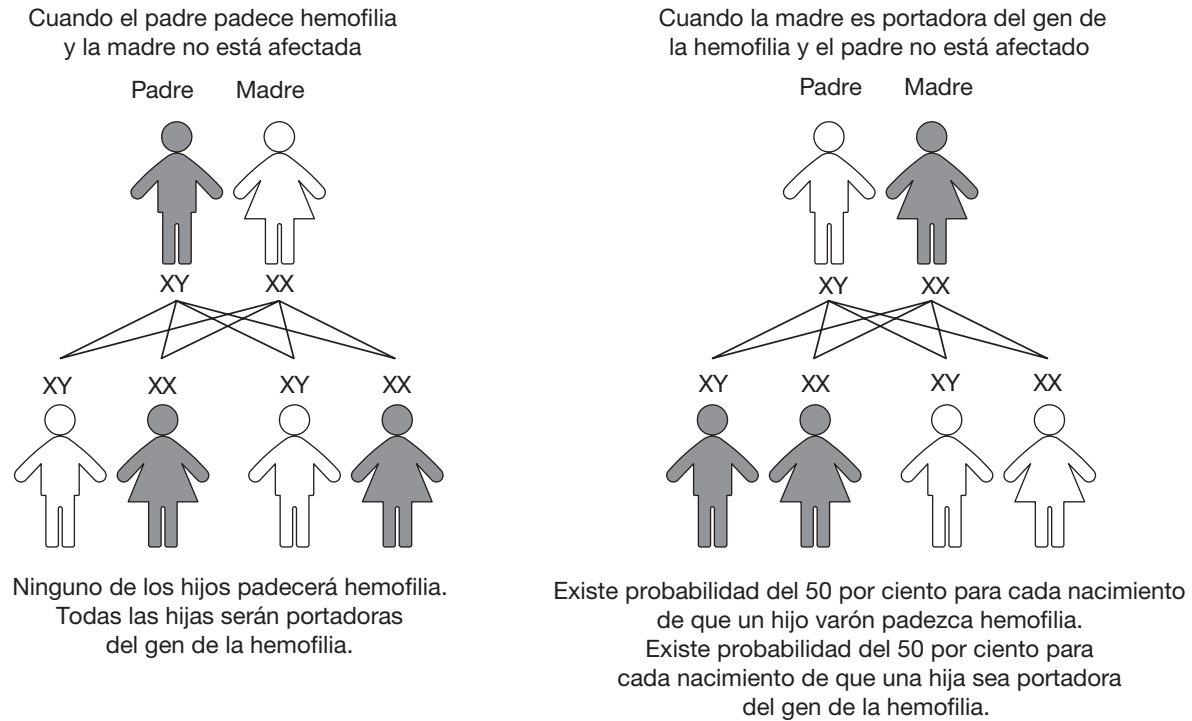


FIGURA 2.18

Patrón de herencia de la hemofilia. La hemofilia es un ejemplo de transmisión ligada al sexo. El gen afectado se encuentra en el cromosoma X. Ya que únicamente la madre hereda su cromosoma X a su hijo varón (el padre hereda sólo su cromosoma Y), y un cromosoma X sano contrarresta los efectos nocivos del cromosoma X afectado en las hijas, sólo los hijos varones (XY) se ven afectados por este trastorno.

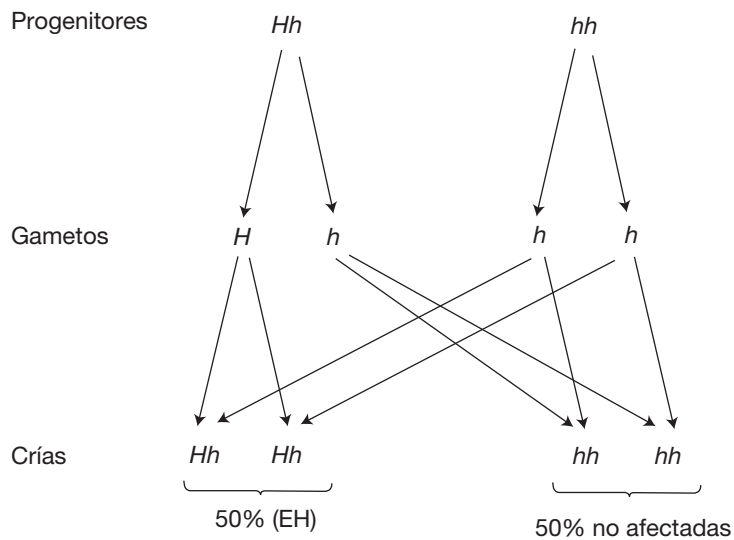


FIGURA 2.19

El patrón de herencia para la enfermedad de Huntington (EH) muestra un poderoso efecto dominante del gen responsable. La dominancia (*H*) significa que el gen no se ve modificado por el ambiente y que la posesión del genotipo conduce al desarrollo del fenotipo; la presencia de un gen recesivo (*h*) en el cromosoma alterno es insuficiente para contrarrestar los efectos del gen dominante.

gen finalmente se caracterizó en 1993. La enfermedad es provocada por un alelo dominante; más específicamente, el alelo en el cromosoma 4 tiene más de 40 repeticiones de CAG (la versión normal del alelo tiene entre 11 y 34 repeticiones; éstas pueden acumularse a lo largo de generaciones y mientras más elevado sea el número de repeticiones, más temprano será el inicio del trastorno). (CAG codifica para el aminoácido ácido glutámico y da por resultado una proteína con un número expandido de glutaminas; esto produce un efecto tóxico en la proteína.) Este alelo dominante evadió la extinción expresando sus efectos después de los años principales en los que ocurre la reproducción. Si uno de los progenitores tiene el alelo dominante, existe un 50 por ciento de probabilidades de que las crías se vean afectadas. Las personas que padecen la enfermedad muestran trastornos del movimiento, cambios de personalidad y olvidos. El cantante folklórico estadounidense, Woodie Guthrie, falleció a causa de este trastorno. Las características premórbidas de la personalidad incluyen ansiedad, depresión, apatía, alucinaciones, obsesiones y compulsiones.

Anemia de células falciformes

La anemia de células falciformes es un trastorno que amenaza la vida cuya frecuencia máxima se encuentra en el centro/occidente de África, oriente del Mediterráneo e India. Existen unas 500 variantes conocidas de hemoglobina humana, la mayoría de las cuales no tiene efectos adversos evidentes. Sin embargo, la variante hemoglobina-S produce la anemia de células falciformes. En los individuos afectados, los glóbulos rojos tienen la forma de una hoz o huso, no de disco, bicóncavo como en la sangre normal. Sólo existe un solo aminoácido diferente en la cadena de hemoglobina en los individuos afectados: en la posición 6 aparece valina en lugar de ácido glutámico. Así, este padecimiento es el resultado de una *mutación puntual* en el ADN: la sustitución de una T por una A al centro de la tripleta. La sustitución de ácido glutámico por valina altera la carga eléctrica de la molécula de hemoglobina y, a causa de esto, cuando la sangre se encuentra desoxigenada, las moléculas tienden a ligarse en fibras largas, lo que ocasiona una cascada de complicaciones médicas resultantes.

El patrón de herencia muestra que este gen mutante es recesivo; el trastorno sólo aparece en aquellos individuos homocigóticos para el gen (es decir, que han heredado la mutación de ambos progenitores). Los individuos heterocigóticos pueden mostrar ciertos efectos, pero por lo general llevan vidas normales. El gen radica en el cromosoma 11, en el brazo corto (p) en una región denominada 11p15.5. En África, la proporción de heterocigotos es tan elevada como de 40% en ciertas regiones. Estas regiones albergan la forma más nociva de paludismo. El paludismo es ocasionado por parásitos unicelulares minúsculos, introducidos en la sangre por medio de la picadura de un mosquito, que entonces se duplican por reproducción asexual. Se alimentan mediante la degradación de la hemoglobina. Las personas que tienen el gen mutado son menos vulnerables al paludismo porque las células infectadas tienden a colapsarse, lo que interfiere con el desarrollo del parásito. Por tanto, en áreas muy afectadas por el paludismo, los heterocigotos con células falciformes están mejor adaptados que los homocigotos con células falciformes (que padecen la anemia de células falciformes) o que los homocigotos normales (que pueden morir a causa del paludismo). Es por esta razón que el gen afectado se mantiene dentro de la población.

Neurofibromatosis

Este trastorno ocasiona trastornos dermatológicos, neurológicos y ortopédicos que, en casos graves, pueden conducir a problemas cognoscitivos (p. ej., dificultades para el

aprendizaje y distracción cognoscitiva), así como a tumores (la manifestación de este trastorno es muy variable en los individuos). Aparece en 1 de cada 3 000 nacimientos, aproximadamente. El trastorno es ocasionado por la mutación o delección del gen NF1 que codifica para la neurofibromina, que funciona como factor de supresión de tumores; la mitad de los casos refleja una mutación en el gen. Éste es un trastorno de gen dominante; el gen NF1 defectuoso se localiza en el brazo largo del cromosoma 17. Este gen es altamente penetrante; casi todos los individuos con una mutación del gen NF1 mostrarán algunas de las señales clínicas del trastorno. Como en el caso de otras influencias genéticas sobre el retraso mental, existe una elevada tasa de mutación para este gen (cerca del 50 por ciento de los casos son el resultado de una mutación).

Este trastorno muestra que la perturbación de la secuencia correcta de aminoácidos para desarrollar la neurofibromina puede conducir a una variedad de efectos físicos y psicológicos. La fisiopatología de este trastorno involucra el desarrollo de tumores minúsculos que pueden interferir con el funcionamiento de las vías neurales (p. ej., el nervio óptico).

Síndrome de Down

El síndrome de Down no es el producto de un gen/alelo específico, sino de una anomalía en el número de cromosomas heredados. Ya se ha señalado que la combinación de los gametos masculinos (espermatozoides) y femeninos (óvulos) produce 46 cromosomas, 23 de cada progenitor. Pues bien, en este trastorno, el proceso se ve afectado y las crías heredan tres cromosomas en lugar de dos en el cromosoma 21. Los niños Down tienen un fenotipo característico: baja estatura, cabeza pequeña y redonda, dificultades para el aprendizaje y, en general, una personalidad muy agradable; el síndrome de Down es la causa más común de retraso mental. La incidencia es de 1 en cada 700 nacimientos y sus probabilidades de aparición aumentan con la edad de la madre.

Estos trastornos genéticos ilustran que incluso los cambios relativamente pequeños en secuencias de bases o en cromosomas completos pueden tener efectos importantes sobre el fenotipo.



PREGÚNTESE

¿Qué es lo que las mutaciones revelan acerca del proceso evolutivo?

Conceptos evolutivos actuales

En los últimos 40 años ha habido una nueva ola de ideas en la biología evolutiva que tiene particular importancia para la psicología. Estas investigaciones se han centrado en la perspectiva del gen en cuanto a la adaptación y ha conducido a teorías de selección por parentesco, al concepto del gen egoísta y a la idea de que los procesos psicológicos son el resultado de la selección natural de adaptaciones. Estas tres ideas se tratan a continuación.

Aptitud inclusiva

Cuando se hace un estudio detallado de la conducta animal es evidente que gran parte de la conducta observada es lo que se podría decir conducta egoísta; tales conductas se pueden entender con facilidad en términos de la lucha por la existencia de Darwin. Pero, en especial en los mamíferos, también se pueden observar conductas que parecen contradecir la teoría darwinista; conductas desinteresadas, altruistas y cooperativas. Además del caso de parientes biológicamente relacionados, se sabe que la Naturaleza no puede favorecer a aquellos genes que codifiquen para el éxito reproductivo de otros individuos; la simple matemática descarta este efecto. Darwin (1859, cap. 4) reconoció este

problema cuando meditó acerca de la *cooperación* entre especies (el mismo fundamento sustenta la cooperación dentro de una misma especie),

Lo que la selección natural no puede hacer es modificar la estructura de una especie, sin darle ventaja alguna, para el bien de otra especie.

A principios de la década de 1960, William Hamilton (1963, 1964a,b), durante sus estudios de doctorado en la Escuela de Economía de Londres, resolvió este problema de la teoría de Darwin. Es posible que Hamilton sea el biólogo teórico más importante de los últimos 40 años. Buss (1999, p. 12) señala: “La teoría de Hamilton inició una revolución que transformó el campo completo de la biología.” Como discutiremos adelante, su trabajo teórico representó una revolución en la psicología y la totalidad de sus implicaciones aún se siguen descifrando.

Antes de discutir esta nueva ola de pensamiento se podría preguntar, ahora que se sabe tanto acerca de la estructura molecular y funciones del ADN, si aún se necesita la biología teórica. La respuesta es contundente en cuanto a que sí se requiere debido a que existen muchos problemas evolutivos (preguntas distales) que no pueden responderse únicamente por medio del análisis molecular. Como lo señaló Hamilton (1996, p. 12):

Admití que la historia que narraba el ADN tenía que ver con el código ejecutivo más fundamental de la vida. Pero, para mí, no era equivalente a leer el plan verdadero de la vida. Estaba convencido que nada de eso del ADN iba a ayudarme a comprender los acertijos que habían surgido a partir de mis lecturas de Fisher y Haldane, ni a rellenar los huecos que habían dejado.

Antes de analizar la teoría de Hamilton, primero es necesario discutir el concepto de *aptitud*. La aptitud se puede definir como la capacidad de un organismo para transmitir una mayor proporción de sus genes a generaciones sucesivas que otros individuos. Puede lograr este objetivo por medio de la *aptitud individual* (es decir, el éxito reproductivo diferencial) o de la *aptitud inclusiva* (es decir, aumentar las probabilidades de la supervivencia y reproducción de individuos genéticamente emparentados). La noción de la *aptitud inclusiva* es esencial en los nuevos conceptos de la biología. Según Hamilton, lo que la Naturaleza selecciona es el gen individual (secuencia de ADN), no al organismo individual. Ya que los genes individuales están distribuidos en la población, de acuerdo con la teoría de la aptitud inclusiva, los individuos pueden lograr la aptitud reproductiva mediante aumentar las oportunidades de supervivencia y reproducción no sólo de sí mismos, sino de otros genéticamente emparentados.

Selección por parentesco

El medio principal a través del cual se puede mejorar la aptitud inclusiva es promover los intereses de parientes genéticamente relacionados. Así, la aptitud inclusiva se puede considerar como la suma del éxito reproductivo individual (aptitud clásica) más los efectos que las acciones del individuo tengan sobre el éxito reproductivo de sus parientes.

En ambientes de supervivencia o recursos limitados, cuando un individuo lleva a cabo un acto de altruismo a favor de un pariente, la aptitud inclusiva es la aptitud del individuo (que ha disminuido a causa del acto) más la aptitud aumentada de la que dispone esa proporción de la constitución hereditaria del pariente que se comparte con el individuo altruista. La proporción de herencia compartida es la fracción de genes que tienen por descendencia común los dos parientes y se mide por medio del coeficiente de correlación r (véase figura 2.20).

La lógica del altruismo también se aplica al egoísmo y la malicia. El altruismo se define como el sacrificio propio en beneficio de individuos emparentados genéticamente;

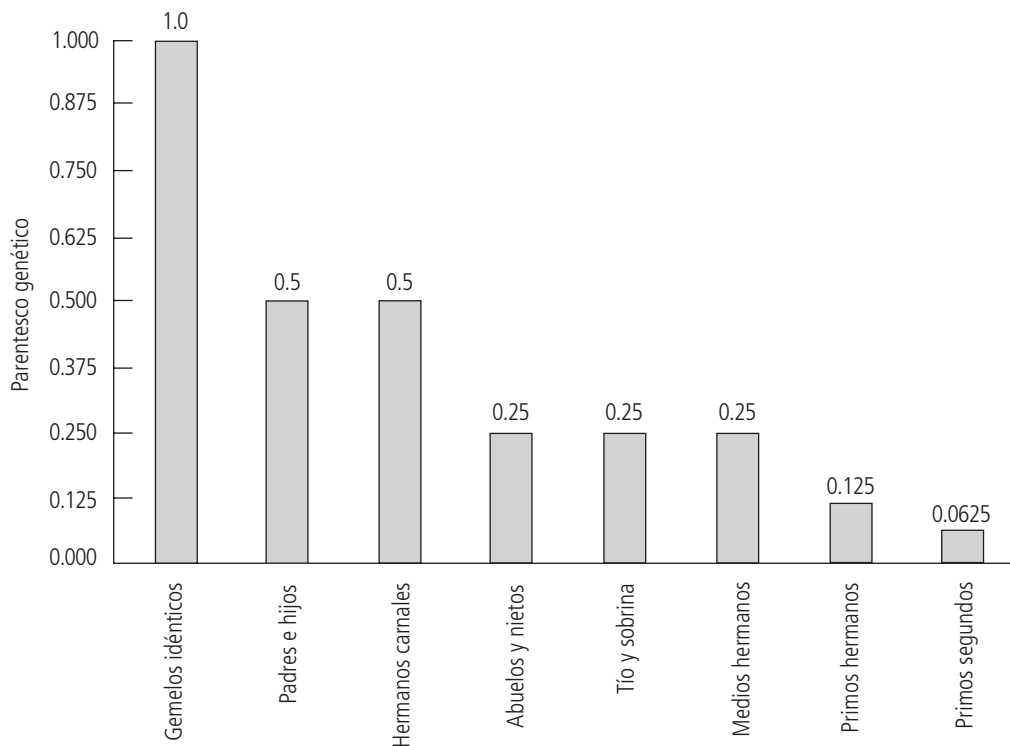


FIGURA 2.20

Parentesco genético. Según la teoría de Hamilton, la aptitud inclusiva es una función del parentesco genético, que se define como el compartir genes que muestran una *variación* en la población.

el egoísmo como el aumento de la propia aptitud mediante la disminución de la aptitud de otro; y la malicia como la disminución de la aptitud del otro sin un aumento en la propia (e incluso puede presentarse una disminución) (Wilson, 1975; figura 2.21). Estas conductas no necesariamente involucran a los parientes biológicos. El hallazgo principal de Hamilton es el siguiente. Un acto genéticamente basado de altruismo, egoísmo o malicia evolucionará si la aptitud inclusiva promedio de los individuos en las redes que lo presentan es mayor a la aptitud inclusiva de individuos en redes de otro modo comparables que no lo presentan.

La aptitud inclusiva predice que el altruismo se aplicaría de manera selectiva a los parientes según las probabilidades de que contengan una copia del gen para el altruismo inducido por parentesco; en otras palabras, su coeficiente de parentesco (r). La regla de Hamilton, como ha llegado a conocerse, es la que sigue:

$$K > 1/r$$

donde K es la proporción de aumento en aptitud contra pérdida de aptitud. Así, en el caso hermano a hermano, $1/r$ debe ser al menos = 2 (en términos genéticos, dos hermanos equivalen a un individuo altruista). Así, en un acto de altruismo de vida o muerte, una persona no actuaría de manera altruista a menos que el beneficio fuera mayor al de dos hermanos. A medida que disminuye el parentesco genético, así también disminuye el altruismo.

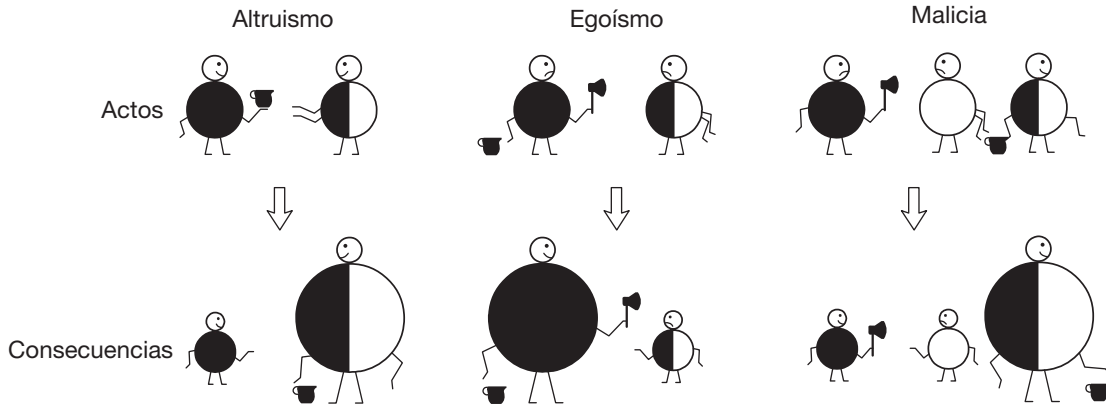


FIGURA 2.21

Las condiciones básicas que se requieren para la evolución del altruismo, el egoísmo y la malicia por medio de la selección por parentesco. En este ejemplo, la familia se reduce a un individuo y a un hermano; la proporción de genes compartidos por descendencia compartida ($r = 0.5$) se muestra por medio del sombreado. Un recurso ambiental se simboliza por medio de la vasija; la conducta dañina se ilustra mediante un hacha. *Altruismo*: el altruista reduce su propia aptitud genética pero aumenta la de su hermano/hermana al grado de que los genes compartidos aumentan en la siguiente generación. *Egoísmo*: el individuo egoísta reduce la aptitud de su hermano/hermana, pero aumenta la propia a un grado más que compensatorio. *Malicia*: el individuo malicioso reduce la aptitud de un competidor no emparentado (la figura no sombreada) al tiempo que reduce su propia aptitud (o, al menos, sin mejorarla); sin embargo, el acto aumenta la aptitud de su hermano/hermana a un grado más que compensatorio.

El trabajo fundamental de Hamilton se publicó en un artículo extremadamente claro de tres páginas que habría de transformar nuestra comprensión de la conducta social. Al momento de su publicación (1963, 1964), el altruismo se había interpretado como un acto por el bien de la especie: la hipótesis de Selección Grupal (Wynne Edwards, 1962; se cree que esta hipótesis es relevante sólo bajo ciertas condiciones ecológicas especiales). Sin embargo, la realidad de tal conducta verdaderamente desinteresada es la extinción: deja demasiadas oportunidades para que los individuos hagan trampa (es decir, se aprovechen), obteniendo los beneficios e incurriendo en pocos gastos. Los genes de estos tramposos rápidamente dominarían y eliminarían a los individuos desinteresados de la reserva genética.

Un estudio reciente demostró que los seres humanos confían en otras personas que se parezcan a ellos. DeBruine (2002) diseñó un experimento ingenioso en el que los participantes tenían que participar en regateos con otros; la fotografía del oponente desconocido se mostraba en la pantalla de una computadora. Sin conocimiento de los participantes, la fotografía de su oponente se había alterado mediante computadora para que se asemejara a su propia cara. Los resultados mostraron que los participantes estaban en mayores probabilidades de cooperar, mostrarse generosos y actuar de manera desinteresada con un oponente cuya cara se pareciera a la propia. Es posible que tales hallazgos ayuden a explicar por qué tenemos amigos y parejas sexuales que se parecen a nosotros (*apareamiento preferencial*), aunque sea necesario evitar el "incesto" (la endogamia que aumenta las probabilidades de que se expresen genes recesivos).¹⁷

Una teoría, la *teoría de semejanza genética*, argumenta que los parientes no sólo se favorecen entre sí, sino que pueden detectar semejanzas genéticas en los otros con los que prefieren cooperar (Rushton, Russell y Wells, 1999). Hay una prueba, por ejemplo, que los chimpancés pueden reconocer a sus parientes (Parr y de Waal, 1999). Una proposición es que los seres humanos utilizan indicadores proximales de semejanza gené-

tica. Por ejemplo, Oates y Wilson (2002) encontraron que las peticiones de información por correo electrónico obtenían más respuestas por parte de aquellos que compartían el nombre del remitente; las personas sí parecen especialmente interesadas en aquellos que compartan su nombre y apellido. Es posible que tales hallazgos indiquen que la selección por parentesco se extiende más allá de la unidad familiar genéticamente cercana y que opera en la población general.

Altruismo recíproco (reciprocidad)

Es posible que se esté preguntando por qué los seres humanos, al igual que otros animales, también muestran altruismo hacia conespecíficos no emparentados. En años recientes, tal altruismo y cooperación han sido sujetos de análisis teóricos intensos. Trivers (1971) publicó su teoría de *altruismo recíproco* (que Hamilton —quien había muerto hacía algunos años de una enfermedad tropical durante una investigación biológica de campo que estudiaba los orígenes del VIH— prefería llamarla reciprocidad para distinguirla del altruismo basado genéticamente). Tal cooperación no es común en la naturaleza; muy pocas especies participan en algún tipo de reciprocidad (es decir, desinterés) más allá de la selección por parentesco. Sin embargo, en el caso de los seres humanos, y de algunos otros primates de orden superior, el altruismo recíproco es ampliamente generalizado y teóricamente importante.

El proceso del altruismo recíproco —“Yo te ayudo si tú me ayudas”, en palabras comunes— se desarrolla bajo ciertas condiciones. De manera importante, el ayudado debe devolver el favor en algún momento futuro (adelante se muestra que la conducta aparentemente altruista, como la caridad, no siempre implica un pago por parte del receptor, pero por lo general implica un pago de algún otro tipo; p. ej., concientizar a los conespecíficos de su naturaleza altruista).¹⁸ Dada la demora de tiempo, esto significa que el ayudador debe poder recordar el acto altruista e identificar al destinatario del acto. Además, es necesario que exista un mecanismo psicológico que permita la detección de tramposos, de lo contrario, la cooperación se podría convertir en el fuero de los mismos, dando por resultado una selección descontrolada de genes de tramposos, con lo que se suscitaría el fin del altruismo recíproco. Hacer trampa es común en la naturaleza; se halla incluso entre las humildes bacterias (Velicer, Kroos y Lenski, 2000). Existe evidencia de que el razonamiento para hacer trampa es distinto a otras formas de razonamiento (Stone *et al.*, 2002), lo que sugiere que puede haber evolucionado como adaptación específica para contrarrestar los costos potenciales asociados con el altruismo recíproco.

Para que los complejos mecanismos psicológicos hayan evolucionado a fin de sustentar el altruismo recíproco, otros procesos —que en la actualidad se utilizan para otros propósitos— serían altamente valiosos. Por ejemplo, la habilidad cognoscitiva (inteligencia) para recordar, reconocer, calcular, etc., tendría beneficios evidentes, como también los tendría el desarrollo de una “teoría de la mente”, que permitiera que cada parte implicada en el intercambio imaginara los estados intencionales del otro (¿devolverá el favor?), además de predecir las probables consecuencias emocionales (empáticas) y conductuales de hacer trampa.

Cooperación

En la vida cotidiana, el altruismo recíproco funciona porque el costo para el individuo es relativamente pequeño, pero los beneficios a largo plazo de una exitosa relación cooperativa son elevados (estrategia “todos ganan”). Los modelos computacionales formales de la mejor estrategia a adoptar en este tipo de situación es “dando y dando”: de primera instancia cooperar y después duplicar las acciones del otro (Axelrod y Hamilton, 1981):

ésta es la mejor “estrategia evolutivamente estable” que no puede ser suplantada por otra estrategia mejor. Por supuesto, esta estrategia sólo funciona si la primera instancia no es cuestión de vida o muerte.

A menudo, la cooperación se da en un contexto social, de modo que el intercambio uno a uno discutido antes debe expandirse. La cooperación puede desarrollarse sin reciprocidad. La “hipótesis de reciprocidad indirecta” afirma que la benevolencia hacia un agente aumenta las probabilidades de recibir ayuda de otros (Riola, Cohen y Axelrod, 2001). Por ejemplo, dentro de la sociedad humana, el dar dinero a una caridad es, a menudo, un suceso público, o se declara de alguna manera (p. ej., tener una tarjeta de crédito emitida a nombre de la caridad; el uso de etiquetas adhesivas; aparecer en funciones de recaudación de fondos en televisión). Se piensa que esta promoción de una imagen altruista puede alentar actos altruistas en los demás, conduciendo a una ganancia neta en recursos; como afirman Nowak y Sigmund (1998, p. 573): “La cooperación es rentable porque le confiere una imagen de valioso miembro de la comunidad al individuo que coopera.”

En el contexto social, un elemento disuasivo a hacer trampa (es decir, no ser recíproco) es la perspectiva de un castigo. Fehr y Gächter (2002) mostraron que el castigo altruista a los tramposos es importante para conservar la cooperación (de hecho, la gente está dispuesta a pagar —es decir, incurrir en un costo para ellos mismos [malicia]— a fin de castigar a los tramposos); sin la perspectiva de tal tipo de castigo, el altruismo se derrumba. Las emociones negativas son el mecanismo proximal que subyace a estos castigos. Si una de las partes en el intercambio siente que se le ha hecho trampa, entonces surgen emociones negativas de enojo y odio, que con frecuencia conducen a reacciones conductuales (agresión); en este contexto, es interesante señalar que la agresión con frecuencia se ve acompañada de una indignación *moralista*: los actos de agresión muy a menudo se ven acompañados de algún tipo de justificación de “se lo merecían”. Por lo general, esta indignación se transmite a otras personas (es decir, “chisme”), a quienes se les advierte de la conducta del tramposo.

Teoría del gen egoísta

¿Qué es lo que selecciona la selección natural? En términos de la unidad de herencia, es el gen; esa pequeña secuencia de ADN que se transmite por medio de los gametos. Es cierto que la selección cultural funciona sobre la expresión fenotípica de los genes, pero los fenotipos no se heredan, mientras que los genotipos sí (es por esta razón que muchos trastornos genéticos evaden la selección natural del fenotipo al ser recesivos: no se expresan en el fenotipo en cada generación).

Este “punto de vista del gen” de la evolución implica, según Richard Dawkins (1976), que tan sólo somos máquinas de replicación de genes. En otras palabras, nuestros cuerpos (las máquinas robotizadas de replicación de Dawkins) son esclavos del ADN exitoso (p. ej., egoísta). Los genes de nuestros cuerpos han sobrevivido millones de años y sobrevivirán durante muchos más; nuestros frágiles cuerpos serán eliminados por el ciclo vital en años futuros, momento para el cual nuestros genes habrán fabricado otros cuerpos (crías individuales e inclusivas). Los puntos de vista de Dawkins se basan en fundamentos sólidos de la teoría evolutiva y, en un sentido técnico, son impecables (los genes deben ser “egoístas” en un puro sentido de replicación); sin embargo, como se muestra adelante, las *implicaciones* de la teoría del gen egoísta están abiertas a dudas.

Entonces, ¿qué se quiere decir con genes “egoístas”? De manera similar a las confusiones ocasionadas por las palabras “evolución” y “selección natural”, la noción del gen egoísta se presta a la mala interpretación. Primero, se debería señalar que el gen “egoísta” no es egoísta de la misma manera en que no es feliz ni desilusionado; no es nada más

que una secuencia de pares base triples en la molécula de ADN. Lo que se quiere decir es que los genes construyen cuerpos no para nuestro beneficio sino únicamente para satisfacer su propia “meta” egoísta de replicación: los genes que codificaron para replicarse sobrevivieron, aquellos que no lo hicieron se extinguieron. Las consecuencias de este producto de la evolución es que los genes nos alientan a replicarnos y a comportarnos de manera “egoísta”: éste es el mecanismo proximal que se encuentra al servicio de la meta distal de la replicación genética. Es importante ser cuidadoso y preciso en cuanto al significado de “egoísta”.

Lo que se quiere decir por “egoísta” no necesariamente se refiere a conductas egoístas (al menos en el sentido que generalmente se implica); los genes egoístas pueden promover el altruismo y la cooperación si es que estas estrategias sirven el propósito de su replicación. Así, es un error confundir al gen egoísta con las conductas egoístas. La teoría del gen egoísta sostiene que todos los genes son egoístas en cuanto a que tienen una elevada frecuencia dentro de la población porque sobrevivieron; es decir, codificaron para fenotipos que condujeron a una reproducción diferencial exitosa: sus vehículos (animales) fueron más capaces de sobrevivir y reproducirse. Es posible que genes “exitosos” sea una mejor manera de expresarlo que “egoístas”. Los genes egoístas codifican para fenotipos (conductas) que han resultado ser exitosas en el pasado. No toman decisión alguna a este respecto: sencillamente, codifican para secuencias de aminoácidos que hacen proteínas que crean cuerpos y mentes que “quieren” replicarse. Es posible que gran parte del así llamado ADN basura que se encuentra dentro del genoma (es decir, las secuencias de pares base no codificante) sea verdaderamente egoísta: replicación por el mero propósito de la replicación.

Un número de observaciones han inspirado la hipótesis de que la competencia entre machos ha conducido a la selección específica de genes que codifican para ciertos tipos de conductas y emociones egoístas.¹⁹ Por ejemplo, trabajos fascinantes acerca de la competencia entre los espermatozoides sugiere que las presiones competitivas (selección sexual) entre los hombres condujo a la evolución de tipos diferentes de espermatozoides; algunos participan en la fertilización; otros parecen estar dedicados a atacar los espermatozoides de otros hombres (no genéticamente emparentados) (los así llamados espermatozoides *kamikaze*). Tales espermatozoides participan en una forma de selección por parentesco. Este hallazgo sugiere que, durante la historia evolutiva, las hembras regularmente llevaban en sí el esperma de más de un varón al mismo tiempo (el esperma es viable durante cinco días) (Baker y Bellis, 1995). La morfología del pene de algunos mamíferos de orden superior (p. ej., *Homo sapiens*) también puede servir para desprender el esperma previamente depositado en la vagina.

Se ha informado que el ratón de campo ha evolucionado una fascinante solución al problema de la competencia entre espermatozoides: éstos forman equipos para llegar hasta el óvulo con mayor velocidad. Estos equipos ayudan a los espermatozoides más veloces a llegar al óvulo primero, a pesar de que se disminuyen sus propias probabilidades de fertilización. Los espermatozoides cooperativos forman un tren, conectados entre sí por medio de ganchos en sus cabezas que se unen a las colas de otros espermatozoides; su velocidad es 50 por ciento mayor a aquella de espermatozoides que viajan solos. Así también, estos espermatozoides pueden cooperar cuando aquellos que se encuentran en la parte delantera del tren actúan como exploradores y cambian la mucosa del tracto reproductivo para facilitar el paso de otros espermatozoides (Moore *et al.*, 2002). Esta estrategia en el ratón de campo tiene sentido porque la hembra de esta especie es “promiscua”, apareándose con múltiples machos durante el mismo periodo. Así, es conveniente que los espermatozoides del mismo genoma evolucionen estrategias para vencer a los espermatozoides de otros genomas. Así también, en algunas especies existen espermatozoides no fértiles que parecen estar implicados en demorar que la hembra se vuelva a aparearse (Cook

y Wedell, 1999). A partir de estas observaciones, se infiere que las emociones comunes, tales como los celos sexuales, sirven un propósito egoísta similar al de la competencia entre espermatozoides.

Sociobiología y psicología evolutiva

Desde la década de 1970 ha habido un interés renovado en las implicaciones del pensamiento evolutivo para la psicología humana y, en la actualidad, el campo de la psicología evolutiva es amplio y se encuentra en expansión, pero también se disputa con gran intensidad.

Sociobiología

Es posible que la afirmación más audaz —y ciertamente la más polémica— de las bases genéticas de organismos y sociedades individuales haya sido la de E.O. Wilson (1975) en *Sociobiología: la nueva síntesis*. El libro provocó una tormenta de protestas en la sociobiología y la antropología social (p. ej., Sahlins, 1976). Wilson (1975, p. 3) afirmó que,

En el proceso de la selección natural, entonces, cualquier recurso que pueda insertar una mayor proporción de ciertos genes en generaciones subsiguientes llegará a caracterizar a la especie. Una clase de estos recursos promueve la supervivencia individual prolongada. Otra promueve un desempeño superior en el apareamiento y el cuidado de las crías resultantes. A medida que el organismo añade una conducta social más compleja a las técnicas de los genes para que se repliquen, el altruismo se vuelve cada vez más frecuente y, a la larga, aparece en formas exageradas.

Se considera que la estructura y función de la sociedad están al servicio de estas “formas exageradas”. La sociobiología de Wilson es un intento de colocar la genética poblacional al centro de la sociología y la antropología social; esta postura contrasta con las nociones de una *tabula rasa* (“pizarra en blanco”) al nacer, sobre la cual el ambiente inscribe sus diseños (para una crítica robusta de esta postura, véase Pinker, 2002). El modelo de Wilson concibe la coevolución de las especies y la sociedad. En el caso de los seres humanos, considera la emergencia del trueque, división de trabajo, representación de papeles, comunicación, cultura, ritual y religión, ética, estética, territorialidad y tribalismo, y guerra entre otras formas sociales.

La *Nueva síntesis* es una teoría evolutiva neodarwinista en la que los fenómenos sociales están ponderados según su trascendencia adaptativa. Unos años después, Lumsden y Wilson (1981) plantearon una teoría de *coevolución gen-cultura*: una interacción en la que la cultura se genera y modela por imperativos biológicos al tiempo que los rasgos biológicos se alteran de manera simultánea a través de la evolución genética en respuesta a la innovación cultural. Propusieron la idea de una secuencia de “reglas epigenéticas”, que son procedimientos genéticamente determinados que dirigen la formación de la mente, incluyendo la selección de estímulos por medio de filtros sensoriales periféricos, procesos de organización celular, y procesos más profundos que rigen a la cognición. Estas reglas incluyen las restricciones que los genes colocan sobre el desarrollo: la *tabula* nunca fue *rasa*.

Las unidades de información cultural se denominan *culturgenes*; éstos sirven a la aptitud genética, tanto individual como inclusiva. Los culturgenes afectan cosas tales como reconocimiento facial, comunicación no verbal, vínculos entre madre e hijo, temores y



¿Las mentes egoístas son una consecuencia lógica de los genes egoístas?

fobias, evitación del incesto y toma de decisiones. Así, el “panorama gen-cultura” está restringido por la genética y por imperativos evolutivos.

Psicología evolutiva (PE)

La psicología evolutiva (PE) nace y es extensión de la sociobiología. Se centra en las adaptaciones psicológicas, dirigiéndose a las cuatro preguntas (Buss, 1999): (1) *¿Por qué* la mente está diseñada como lo está? (es decir, ¿qué procesos causales crearon, diseñaron o moldearon a la mente humana para alcanzar su forma actual?; ésta es la pregunta *distal*). (2) *¿Cómo* está organizada la mente y cuáles son sus mecanismos o partes componentes y cómo es que están organizadas? (3) *¿Cuáles* son las *funciones* de las partes componentes y su estructura organizada? (4) *¿Cómo* es que la entrada de información del ambiente actual, en especial la del ambiente social, interactúa con el diseño de la mente humana para producir conductas observables? (Las últimas preguntas se denominan *proximales*.) (La psicología evolutiva se discute con mayor detalle en el capítulo 18.)

La PE intenta explicar los patrones de conducta actuales en términos de soluciones a los problemas recurrentes que se enfrentaban en los ambientes ancestrales del Pleistoceno. El hecho de que es frecuente que nuestra conducta sea inapropiada (p. ej., tener gusto por los dulces) se rastrea hasta las condiciones ambientales que prevalecieron hace muchos cientos de miles de años. La PE se ha aplicado a un gran número de funciones psicológicas, y sigue produciendo grandes cantidades de ideas e investigaciones (Crawford y Krebs, 1998; Pinker, 1997) y controversia (Rose, 1997; Rose, Lewontin y Kamin, 1984). Barkow, Cosmides y Tooby (1992, p. 3) expresaron su punto de vista acerca de la PE:

Une a la moderna biología evolutiva con la revolución cognoscitiva de una forma que tiene el potencial de reunir a todas las ramas separadas de la psicología en un único sistema organizado de conocimientos.

De pertinencia general para la PE es la investigación observacional de la conducta social de los primates. En años recientes, gran parte de los juegos políticos vistos, *por excelencia*, entre los seres humanos, se han observado en estas especies filogenéticamente relacionadas. Es aquí que empezamos a ver la evolución de las verdaderamente complejas formas de cognición que subyacen a la conducta social, incluyendo a la (imprecisamente denominada) inteligencia social. La cognición en los primates parece haber surgido en respuesta no a las demandas del ambiente físico (p. ej., la necesidad de forrajear), sino ante las demandas de la compleja vida social. De Waal (1982, 2005) hace referencia a la “política” primate en ese tipo de conducta social; y Byrne y Whiten (1988) hablan de la “inteligencia maquiavélica” (implicada en las estrategias conductuales utilizadas para manipular a los conespecíficos, a menudo por medio de “cooperar” con ellos; véase Tomasello, 2000). La importancia de este trabajo reside en su poder de revelar la continuidad evolutiva entre los seres humanos y otros animales en cuanto a la cognición y la conducta compleja.

Los proponentes de la PE no lo ven sencillamente como otro enfoque a la psicología; consideran que conforma la base biológica fundamental sobre la cual se sustentan todos los procesos psicológicos; un modo de pensar acerca de la psicología. Según esta perspectiva, no es apropiado conceptualizar las conductas independientemente de sus bases biológicas. Así, los animales no experimentan ansiedad, temor, celos, envidia, odio, amor, egoísmo o desinterés sin razón alguna: existen fuerzas evolutivas (distales) detrás de la formación de estos estados psicológicos (proximales). Entre otras cosas, la PE se ha aplicado de manera exitosa al conflicto entre progenitores y crías, y a la inversión parental (Trivers, 1985). Alcock (2001) proporciona una evaluación reciente de la sociobiología y de la PE.



¿Las críticas a la sociobiología y a la psicología evolutiva son un ejemplo de confundir al mensajero con el mensaje?

Evolución de ideas

Es demasiado fácil descartar la teoría evolutiva y suponer que la mente es una computadora compleja libre de su pasado evolutivo. Podría decirse que entender la teoría evolutiva es apreciar que tal libertad total no es posible. Sin embargo, el grado de influencia de la evolución sobre nuestra psicología actual aún se desconoce y debate acaloradamente. Usted y yo nos *sentimos* independientes pero, ¿lo somos? ¿Cómo lo sabríamos?

Es posible que los procesos psicológicos que evolucionaron para un propósito (p. ej., la detección de tramposos en intercambios cooperativos; véase capítulo 18) se han enlistado para otros propósitos. Las funciones cognitivas superiores se utilizan de manera rutinaria para detectar a los tramposos y para elaborar los mejores planes para nuestro futuro; pero se pueden utilizar para propósitos que no tienen una clara función evolutiva. A cierto nivel de complejidad pueden encontrarse procesos psicológicos *emergentes* que se fundamentan en adaptaciones más básicas. Es posible que estas propiedades liberen a la mente de los instintos biológicos básicos hasta cierto grado. Sin embargo, sencillamente ignorar o descontar la importancia de nuestro pasado evolutivo parece poco sensato.

En psicología, existe considerable polémica en cuanto a la especificidad funcional de los genes. En un extremo se dice que los genes crean cerebros que permiten el aprendizaje flexible; al otro extremo se dice que los genes codifican para funciones psicológicas específicas y para funciones adaptativas “preprogramadas” (a menudo, estas funciones se denominan módulos, que tienen funciones específicas y fundamentos evolutivos/genéticos; véase capítulo 18). En medio se encuentran variantes de estas dos posturas extremas que argumentan que la especificidad funcional de los genes interactúa con los factores ambientales proximales, produciendo patrones relativamente flexibles de conducta. No se sabe cuál de estas posiciones se acerca más a la verdad: es probable que todas sean ciertas hasta cierto grado para funciones diferentes.

Preguntas de aprendizaje

1. ¿Cómo es que la evolución por selección natural intenta explicar la existencia de la vida por casualidad ciega?
2. ¿Cómo es que el descubrimiento de la genética clásica (mendeliana) resolvió uno de los problemas evolutivos principales de Darwin?
3. ¿Qué es el “código genético” y cómo es que convierte a las secuencias de ADN en proteínas?
4. ¿Cuáles son las diversas formas de mutaciones vistas en los trastornos físicos y psicológicos?
5. ¿Qué es el “gen egoísta” y cómo es que puede producir altruismo y cooperación incluso en individuos no emparentados?

Notas

- 1 La imagen habitual que tenemos de Darwin es la de un viejo caballero victoriano de barba larga (lo cual ocurrió ya tarde en su vida), convencional en costumbres y conductas (igualmente en las postrimerías de su existencia); sin embargo, existe otro lado de él que fue menos convencional: le desagradaba la escuela, que se centraba en el latín y el griego y que él consideraba que era una pérdida de tiempo tanto para él como para todos los demás; detestaba sus estudios de medicina en la Universidad de Edinburgo los cuales involucraban, en esa época, procedimientos por demás inhumanos, y cuando abandonó Edinburgo y se fue a Cambridge para estudiar teología con dificultades logró obtener un título aprobatorio, aparentemente beneficiándose sólo del aprendizaje de las improbables teorías de la creación que entraban en conflicto con sus extensos conocimientos acerca del mundo natural (especialmente de geología). Su padre desesperaba de que alguna vez encontrara una ocupación productiva y consideraba que era un holgazán amante de los deportes, que desperdiciaba su tiempo. El viaje en el *Beagle* habría de cambiar sus costumbres insensibles. En realidad, su padre “no lo entendía”, no dándose cuenta de que Darwin estaba ocupado enseñándose a sí mismo las maravillas del mundo natural. Así, uno de los más grandes pensadores del mundo fue considerado como menos que prometedor como escolar y después como universitario poco destacado: ¡el camino de la genialidad no siempre corre de manera fluida!
- 2 *El origen de las especies* pasó por varias versiones y se ha reproducido muchas veces. Las citas que aquí se utilizan provienen de la primera edición (que contiene una narración más clara de la teoría de Darwin; las ediciones subsiguientes intentaron apaciguar a sus críticos). Ya que los números de página difieren entre reproducciones y a fin de evitar confusión, se proporcionan los números de capítulo en los que las citas pueden encontrarse.
- 3 Es importante señalar que, aunque el mecanismo de la selección natural es “ciego”, sí sigue un rígido algoritmo de selección basado en la supervivencia y reproducción de fenotipos que mejor se adaptan al ambiente. En relación con este punto, aunque en un sentido las adaptaciones son el producto de la “casualidad”, ésta se encuentra en la disponibilidad de los fenotipos a seleccionarse, no en el mecanismo mismo de la selección.
- 4 La perspectiva de Darwin acerca de la Naturaleza carecía de sentimentalismos. En una carta a Hooker en 1856, escribió: “Qué libro podría escribir un Capellán del Diablo acerca de los trabajos torpes, desperdiciados, ineptamente bajos y horripilantemente crueles de la naturaleza”; por supuesto, la Naturaleza no es ni amable ni cruel, ya que sencillamente es un algoritmo indiferente de supervivencia y reproducción diferencial (véase Dawkins, 2003). Es posible que el proceso de la evolución sea torpe e inepto, pero sus productos son todo lo contrario.
- 5 Como se señaló en el capítulo 1, Wallace arribó, para finales de la década de 1850, a la teoría de la evolución por medio de la selección natural. Sin embargo, a diferencia de Darwin, quien consideraba que la evolución era un proceso ciego (la naturaleza “selecciona” de la misma manera que la gravedad “empuja” al agua cuesta abajo), Wallace se aferró a la creencia de que la evolución tenía un propósito (es decir, una teología), que era eliminar de la Naturaleza a los no aptos a fin de llegar a formas perfectas. Wallace era un creyente absoluto del espiritualismo y un filósofo dualista que, a diferencia de Darwin, sostenía que la mente humana no era producto de la selección natural, sino la creación de un poder sobrenatural (Shermer, 2002). Esta visión utópica del desarrollo humano estaba en franco contraste con el punto de vista de Darwin acerca de la selección natural como “la supervivencia del más apto”. Por tanto, no sólo es posible, sino necesario, diferenciar los puntos de vista de Darwin y Wallace acerca de la selección natural.
- 6 La idea de una pangénesis se remonta al filósofo/médico griego, Hipócrates. A fin de explicar el proceso de la herencia, Darwin modificó su teoría para suponer que las “gému-

las” se modificaban a lo largo de la vida y que se podían heredar a las crías; y que después la selección natural podía obrar sobre estas características heredadas “adquiridas”. La ironía es que Darwin se vio obligado a defender su teoría de selección natural recurriendo al proceso lamarckista de características adquiridas. (Watson, 2003, proporciona una excelente introducción a la historia, ciencia y futuro de la genética.)

- 7 No existe evidencia alguna de que Darwin haya poseído un ejemplar del artículo científico de Mendel; ni las colecciones de Down House, donde vivió Darwin, ni la Biblioteca de la Universidad de Cambridge (que tiene una colección de artículos y libros que le pertenecieron a Darwin) tienen registro alguno de este artículo. Darwin sí conocía el trabajo de Mendel, ya que se hacía referencia a él en dos libros que le pertenecían (estos libros discutían el trabajo de Mendel, pero no informaban de su importancia teórica). Sin embargo, como señaló el Dr. Andrew Selater, del Salón de Manuscritos de la Biblioteca de la Universidad de Cambridge, “tener conocimiento del trabajo de Mendel... no era equivalente a comprender las bases mendelianas de la genética moderna... la comunidad científica tardó un tiempo extremadamente largo en comprender la importancia del trabajo de Mendel, posiblemente porque él mismo fue incapaz de explicar por completo la diferencia entre sus hallazgos inequívocos con chícharos y sus resultados menos fácilmente interpretados con cruces entre otros géneros”. Agradezco al Profesor Richard Dawkins de la Universidad de Oxford que haya aclarado este asunto.
- 8 Como lo señaló Watson (2003), Mendel era un héroe improbable de la ciencia: era un párroco fracasado que respondió a sus deberes pastorales teniendo un “colapso nervioso”; reprobó (dos veces) el examen necesario para impartir clases y nunca pasó del grado de maestro sustituto.
- 9 El cromosoma Y, o la “placa de identidad masculina”, es pequeño, con sólo 60 millones de pares base del total de cerca de 3 mil millones del genoma humano completo (Jones, 2003). Aproximadamente, sólo cuenta con 70 genes de codificación; el cromosoma X cuenta con diez veces más.
- 10 Antes de Watson y Crick, se sabía que el ADN podía formar la base hereditaria de la vida. Avery, en la década de 1940, mostró que los rasgos hereditarios podían transmitirse de una célula bacteriana a otra por medio de moléculas purificadas de ADN. Dado que el ADN se encuentra en todas las células del cuerpo, esto sugería la hipótesis de que el ADN, más que las proteínas complejas, era el portador de la información de la vida. De hecho, la primera evidencia de que el ADN podría ser la base de la vida se reunió en 1928 por Griffith, científico del Ministerio Británico de la Salud (véase Watson, 2003). Sin embargo, aún no se conocía la estructura del ADN.
- 11 Watson (1968) publicó su narración del descubrimiento de la estructura del ADN. De manera típica en el caso de Watson, su relación es vivaz, estimulante y cándida (al grado de la indiscreción). Este libro muestra la interacción entre la casualidad, las pasiones y las personas que participan en el progreso científico.
- 12 Todas las personas, aparte de los gemelos monocigóticos, difieren en cuanto a sus secuencias de bases (aproximadamente, en una de cada 1 000 secuencias de bases, dando un total de cerca de 3 millones de diferencias en bases); pero la mayoría del código es idéntico en la especie humana, por lo que se habla de “el” genoma humano. Aunque estas diferencias en secuencias base son pequeñas, tienen importantes efectos sobre el fenotipo. No obstante, la investigación de las diferencias sistemáticas en secuencias de bases que dan lugar a rasgos estables es una tarea difícil e importante, en especial para la investigación de diferencias individuales (Plomin, 2002).
- 13 De hecho, el anuncio de la secuenciación del genoma humano fue un tanto cuanto prematura, ya que sólo existía una versión preliminar al momento de su publicación. El Pre-

presidente de Estados Unidos, Bill Clinton, y el Primer Ministro de la Gran Bretaña, Tony Blair, hicieron pública la noticia de manera conjunta: la unidad pública de los dos equipos que se afanaban por publicar la primera versión desmintió la fiera y enconada competencia que existía entre ellos (véanse Sulston y Ferry, 2002; Watson, 2003).

- 14 En la actualidad, existe gran interés en la posibilidad de que las secuencias no exónicas sean importantes; por tanto, es posible que resulte que el ADN “basura” sea útil después de todo (Profesor Robert Plomin, comunicación personal, junio 2004).
- 15 Para ser más precisos, un gen no sólo codifica para una proteína; es más preciso decir que un gen (cistrón) codifica un *polipéptido* (un polipéptido es una cadena de aminoácidos) que puede o no producir una proteína (algunas proteínas requieren de varios polipéptidos y, por tanto, la acción de diversos genes).
- 16 Fue la observación de que la inserción o eliminación de un único par base ocasiona efectos dañinos de “marco de lectura” lo que condujo al descubrimiento del código de tripletas (véase Watson, 2003). Considere el siguiente código de letras: ANA ASA CON MÁS GAS. Ahora, imagine que la primera S de “par base” se omitiera; la oración se leería: ANA AAC ONM ASG AS (un discurso sin sentido); con dos eliminaciones (o inserciones) de pares base, se produce un discurso similar; pero con tres cambios consecutivos en los pares base, permanece gran parte de la oración (aunque su significado haya cambiado): ANA CON MÁS GAS. Así, cuando se alteran tres pares base, se arman proteínas que hacen sentido (fueron Francis Crick y sus colegas quienes descubrieron el código triple). Por tanto, un cambio sencillo o doble de inserción/delección cambia a cada aminoácido individual más allá del punto de inserción/delección, frecuentemente conduciendo a efectos catastróficos. Sin embargo, una delección/inserción triple eliminará/añadirá un aminoácido más, lo cual posiblemente no altere al polipéptido o a la proteína y, por tanto, a la acción biológica del gen.
- 17 Existen narraciones anecdóticas de hermanos y hermanas que han estado separados durante largo tiempo y que, reunidos años después, sienten una atracción sexual entre sí. Si se confirmara por medio de investigaciones rigurosas, esta observación sugeriría que tendemos a vernos atraídos hacia conoespecíficos con fenotipos (y, por lo tanto, genotipos) similares, pero que tal atracción se inhibe al crecer juntos.
- 18 Como me dijo uno de los revisores del presente libro: “Yo no supongo que el niño africano al que ayudé cuando Bob Geldof lo pidió hace 20 años me vaya a ayudar a mí algún día” (durante el concierto de “Live Aid” para la recaudación de fondos contra la hambruna). Es interesante la frecuencia con la que anunciamos nuestras caridades, difundiendo el mensaje de que somos “desinteresados” y que, por inferencia, somos dignos de confianza. Los individuos “respetados” en una comunidad reciben un tratamiento preferencial. Por lo general, estos motivos y conductas no son concientes; pero la distinción consciente-inconsciente es irrelevante en este caso. (Por supuesto, estos motivos biológicos más profundos no deberían restar valor al bien que resulta de estos actos “altruistas”; en un sentido importante, nuestra capacidad para cooperar le debe mucho al egoísmo intrínseco de estos motivos biológicos subyacentes.)
- 19 La reproducción diferencial de machos y hembras puede ser muy amplia. El récord del mayor número de bebés nacidos de una sola madre es 69 (una campesina rusa, Madame Vassilyev, quien dio a luz en 27 ocasiones entre 1725 y 1765). En contraste, se dice que el Emperador de Marruecos, Moulay Ismail, el Sedito de Sangre (1672-1727), engendró 888 crías; ¡no es difícil adivinar cuál fue el secreto de su éxito reproductivo!

Lecturas adicionales

Alcock, J. (2001). *The Triumph of Sociobiology*. Oxford: Oxford University Press.

Plomin, R., DeFries, J.C., McClearn, G.E. & McGuffin, P. (2001). *Behavioral Genetics*. New York: Worth.

Ridley, M. (2003). *Evolution*. Oxford: Blackwell.

Estructura y función cerebral

OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

El lector podrá:

1. Distinguir las neuronas y células gliales y describir sus funciones.
2. Describir la estructura de los sistemas nerviosos periférico y central.
3. Resumir las principales regiones y estructuras del encéfalo.
4. Presentar los principales factores en el desarrollo del encéfalo.
5. Explicar cuál es el significado de la función de lateralización y describir cómo se evalúan las funciones.

En el capítulo 2 se discutió la manera en que los factores evolutivos y genéticos ejercen dos tipos de influencia sobre el comportamiento: la evolución ejerce una influencia *distal* (última), mediada por las presiones de la selección de la naturaleza, y la genética ejerce una influencia *proximal* (local), mediada por la estructura y función del sistema nervioso (principalmente el encéfalo).

Comprender la estructura y función del encéfalo es uno de los retos importantes que enfrenta la ciencia hoy en día. Este desafío científico tiene implicaciones fundamentales: *a)* para nuestra comprensión de la naturaleza de los procesos psicológicos que conforman el *sí mismo*, al igual que para *b)* nuestra comprensión del rango de condiciones patológicas, como las enfermedades neurodegenerativas (p. ej., enfermedad de Parkinson, demencia y eventos vasculares cerebrales). Gran parte de la emoción que provocan las neurociencias está impulsada por un deseo de desarrollar intervenciones eficaces para prolongar y enriquecer la vida humana. Por ejemplo, la investigación con células madre promete proporcionar un medio a través del cual se puedan regenerar los nervios dañados en el cerebro (véase capítulo 11). ¡Gran parte del trabajo neurocientífico es, literalmente, una cuestión de vida y muerte!

¿Qué se conoce acerca del sistema nervioso humano? Se sabe que el encéfalo tiene una estructura anatómica bien definida, dispuesta con una jerarquía de diferentes circuitos

y centros nerviosos que son responsables de las funciones psicológicas específicas. También se sabe que el encéfalo está en constante comunicación con el resto del cuerpo, a través de la médula espinal (que en conjunto forman el *sistema nervioso central* o SNC) y que existen vías neuronales distribuidas en todo el cuerpo que transmiten las órdenes del SNC, además de que son responsables de funciones vitales como la respiración y la digestión (el *sistema nervioso periférico*, SNP). También se sabe que el encéfalo puede enviar instrucciones a otros órganos en el cuerpo a través de la liberación de sustancias químicas que sirven como mensajeros dentro del torrente sanguíneo denominados hormonas (véase capítulo 6). Por último, se sabe que existen órganos especializados para la recepción de información del ambiente al igual que órganos especializados para ejecutar las demandas del SNC (véase capítulo 5). Estos sistemas funcionan de modo similar a una orquesta, donde el encéfalo es el director general y los sistemas periféricos son los dedicados músicos: cuando trabajan de manera armoniosa entre sí, el efecto general es de una coordinación natural y uniforme; cuando fallan, el resultado es la enfermedad.

Muy aparte de los maravillosos logros psicológicos del sistema nervioso, la neurofisiología de este sistema tiene su propio encanto. En ninguna otra cosa es más clara que en la unidad básica de procesamiento del sistema nervioso: la célula nerviosa llamada *neurona*. La interacción entre los miles de millones de estos procesos neuronales es lo que nos permite pensar, sentir, amar, odiar, tener esperanza y desesperación.

Aunque es tentador comenzar nuestra discusión con una descripción (necesariamente) detallada de la neurona, siguiendo nuestros principios de *comprensión* de la psicología biológica, comencemos a niveles más altos de la organización y función cerebral y después analizaremos en orden descendente los detalles precisos de cómo funcionan las neuronas individuales (véase capítulo 4).

Sistema nervioso

El sistema nervioso está formado por dos partes principales: *a*) el *sistema nervioso central* (SNC; encéfalo y médula espinal), que están contenidos dentro de huesos (llamados cráneo y columna vertebral) y *b*) el *sistema nervioso periférico* (SNP; todas las estructuras nerviosas fuera del SNC), que se encuentra fuera de estas estructuras óseas. La figura 3.1 muestra todo el sistema nervioso y su división en SNC y SNP.

Se acostumbra hablar de nervios y sistemas *aférentes* y *eférentes*. Los haces de fibras nerviosas que conducen la excitación al SNC se conocen como nervios *aférentes* (del latín *affere*, “traer hacia”); los haces de fibras que viajan a los sistemas efectores se denominan *nervios eférentes* (del latín *effere*, “llevar hacia”).

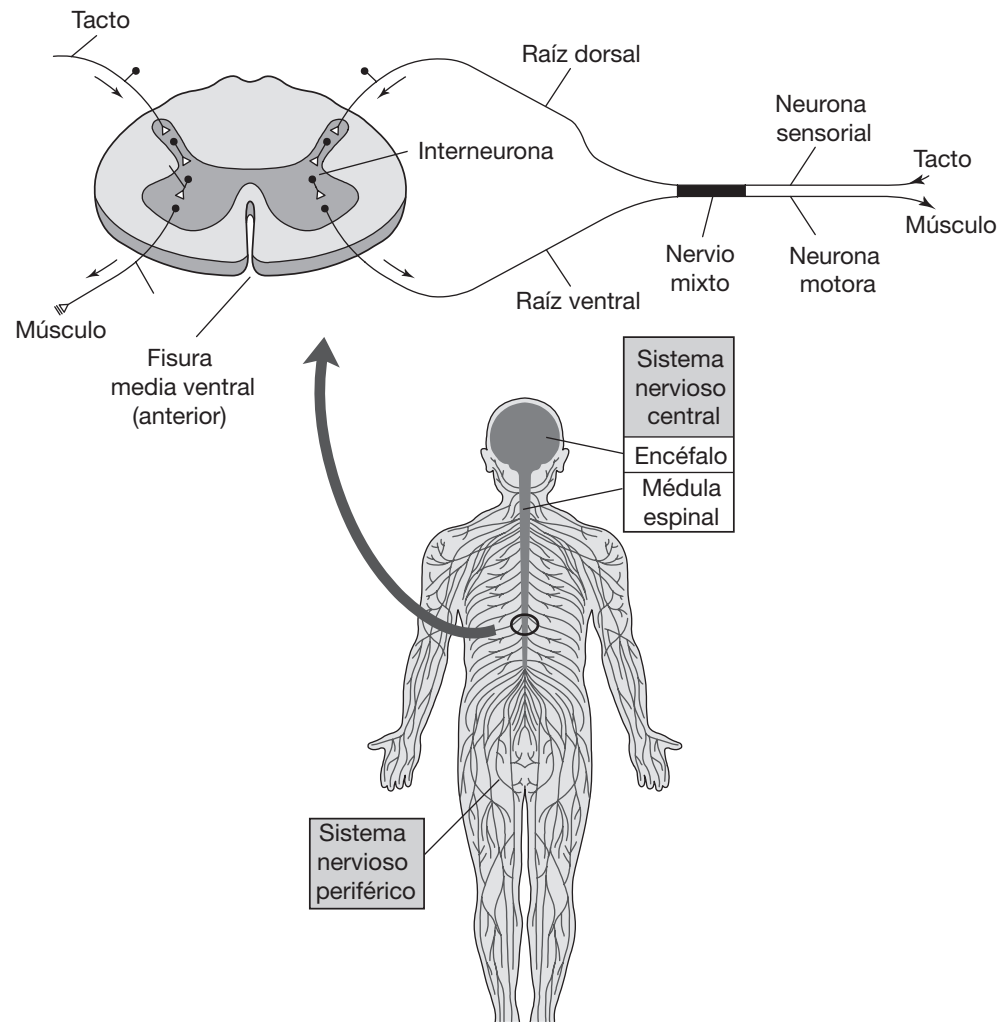
Tipos de neuronas receptoras

Antes de analizar las ramas del sistema nervioso, primero consideremos los *receptores*. Las *células receptoras* son sensibles a la energía externa (p. ej., presión, luz, sonido) y *transducen* energía física en patrones de actividad eléctrica que son reconocidas por las neuronas del sistema nervioso. Los cuerpos celulares de algunos receptores (p. ej., táctiles) se encuentran junto a la médula espinal, localizados en racimos llamados *ganglios*. En algunos sistemas (p. ej., presión en la piel), la misma célula realiza tanto el trabajo de *transducción* como el de *transmisión*. No obstante, es más frecuente que la transducción y la transmisión sean labores que realizan células diferentes.

Las *interneuronas* (también llamadas *neuronas de asociación*) son las neuronas intermediarias, en el encéfalo o en la médula espinal, entre las neuronas de entrada

FIGURA 3.1

El sistema nervioso humano, que muestra al sistema nervioso central (SNC), formado por el encéfalo y la médula espinal, y al sistema nervioso periférico (SNP), formado de las vías nerviosas externas al encéfalo y a la médula espinal. Se muestran las vías sensoriales y motoras que entran y salen de la médula espinal.



(*aferentes*) y de salida (*eferentes*) que organizan y controlan los impulsos nerviosos aferentes para crear efectos eferentes (algunos sistemas sensoriomotores son muy simples y no contienen interneuronas). Las *neuronas motoras* reciben impulsos eferentes de otras neuronas (a menudo *interneuronas*) y activan la musculatura esquelética y las glándulas. Al emitir una descarga, una neurona motora libera una sustancia química (*neurotransmisor*) que provoca la contracción de las fibras musculares. Estos sistemas se tratan a detalle en el siguiente capítulo.

Se estima que existen unos 100 mil millones de neuronas en el SNC, cada una de las cuales tiene de 1000 a 10 000 conexiones con otras neuronas. Las densas interconexiones de estas neuronas son verdaderamente sorprendentes. Sin embargo, conforman sólo 10% de las células en el encéfalo, en tanto que las otras son células de sostén de diferentes tipos. Levante la mano y toque su rostro en este momento: acaba de activar toda la secuencia de sucesos neuronales y químicos en un movimiento común y ha activado millones de neuronas en el proceso. La complejidad de estos procesos no se aprecia del todo hasta que fallan.

La estructura más grande del encéfalo es la corteza cerebral, que está contenida dentro de una capa delgada de unos cuantos milímetros de espesor. Para que este espacio extendido quepa dentro del encéfalo, la corteza se dobla sobre sí misma, lo cual da por

resultado una serie de protuberancias (circunvoluciones) y surcos que crean la apariencia arrugada característica del encéfalo.

Boceto de una neurona

En el siguiente capítulo se presentan los detalles de la estructura, procesos y funciones de la neurona. Para los propósitos de este capítulo sólo se requiere dar un boceto de la neurona. El trabajo de la neurona es transmitir información en la forma de una señal nerviosa. La neurona está formada de un cuerpo celular (*soma*) que contiene el ADN y la maquinaria molecular de la célula. El soma tiene fijos dos tipos de procesos: *a*) las dendritas que reciben información (es decir, otras neuronas las estimulan) y *b*) los axones que transmiten la señal nerviosa de la dendrita, a través del soma, hasta los *botones terminales*, donde se liberan sustancias químicas (neurotransmisores); estas sustancias estimulan entonces a las dendritas de la siguiente neurona (aunque, dependiendo de la neurona, también estimulan los cuerpos celulares y axones). Todo el sistema nervioso está formado por vías de dichas neuronas. Los axones pueden ser cortos (unos cuantos milímetros) o largos (p. ej., desde la corteza cerebral hasta la médula espinal).

La red de conexiones neuronales podría asemejarse a un mensajero que viaja por una cadena de islas, cada una separada por el mar, para entregar una orden importante. Dentro de cada isla existe sólo una vía férrea, que va de un extremo a otro; en medio de la línea se encuentra un almacén de mantenimiento donde se puede ver a los obreros reparando las vías y material rodante y transportando materiales a lo largo de las vías. Viajemos en este sistema imaginario. Nuestro viaje comienza cuando llegamos por mar a una de las islas (en el “puerto dendrítico”), después subimos al tren, formado de sustancias químicas y carga eléctrica, llamado “señal nerviosa” y pronto nos encontraremos acelerando a lo largo de las vías; a medida que viajamos por ellas, vemos a la distancia un almacén de mantenimiento y al acercarnos podemos ver el nombre: “núcleo”, donde notamos que se organiza la reparación y mantenimiento a la vía según un manual estándar de procedimientos de operación escrito en un extraño código de As, Ts, Gs, Cs; pasamos a través de este almacén y nos encontramos viajando por otro tramo de vía llamado “axón”. Entonces, al llegar a la estación donde los trenes descansan contra los topes, nos bajamos en los “botones terminales”; una vez expulsados de nuestro vagón, se nos obliga a abordar otro barco (todos los barcos se llaman *neurotransmisores*) que atraviesa el mar (como todos los otros mares, éste también se llama “sinapsis”) y poco después nos encontramos desembarcando en otro puerto dendrítico y nuestro viaje continúa. En una fracción de segundo, nuestro mensaje ha saltado de una isla a otra llegando finalmente a su destino, donde termina el viaje. Éste es el pesado trabajo diario de las neuronas y la neurotransmisión (figura 3.2).

Células de sostén

Las neuronas y las poblaciones de neuronas (vías neuronales) sólo pueden funcionar con ayuda de células de sostén. Una clase importante de células son la *glía* (o *neuroglía*, que significa literalmente “pegamento de los nervios”); existen muchas más células gliales que neuronas (quizá miles de billones). Satisfacen varias funciones importantes: *a*) actúan como guías para las neuronas en crecimiento y proporcionan el andamiaje para las neuronas maduras; *b*) aíslan a las neuronas entre sí; *c*) regulan la energía que entra en las neuronas (p. ej., de la sangre) y el desperdicio que sale de ellas; *d*) eliminan del sistema nervioso las células muertas y dañadas; *e*) producen factores de crecimiento y tróficos, representando un papel esencial en la regeneración y en la plasticidad neuronal y *f*) representan un papel esencial en las respuestas inmunes a las diversas infecciones y

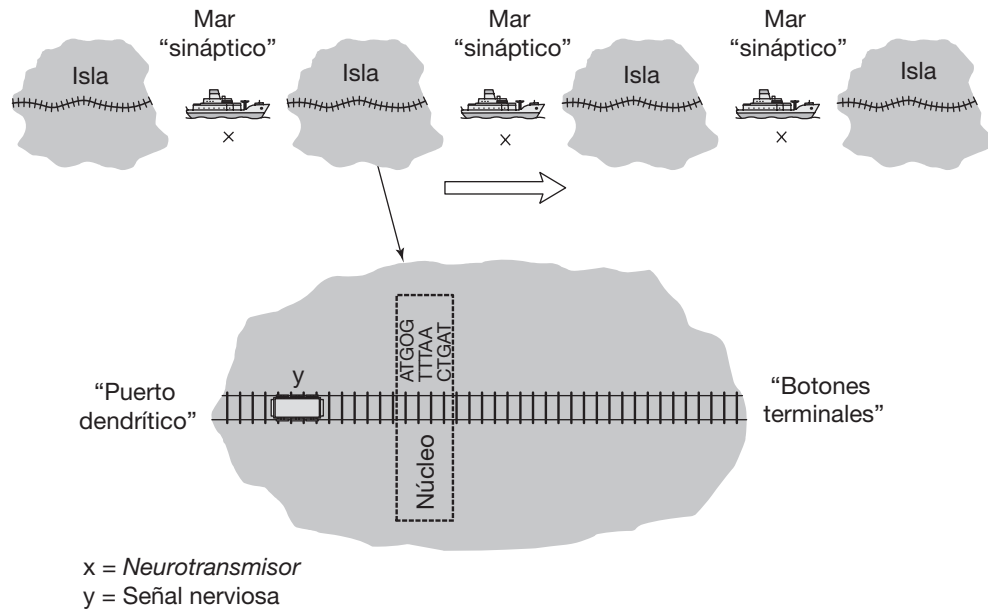


FIGURA 3.2

Boceto de un viaje neuronal imaginario. El viaje de una señal nerviosa que pasa a través de la neurona y salta a la siguiente se ilustra con una cadena de islas. La señal nerviosa viaja por las vías (llamadas "axón") y se traslada por el mar ("sinapsis") en un barco llamado *Neurotransmisor*. El barco atraca en el "puerto dendrítico" y continúa el viaje dentro de la isla, hasta que termina en los "botones terminales", donde comienza el siguiente viaje por mar. A mitad de las islas se encuentra un almacén de mantenimiento (llamado "núcleo" de las células) que opera según un manual escrito en un código con cuatro letras (A, C, T, G).

agentes tóxicos. Es importante señalar que también proporcionan la vaina de mielina que acelera la tasa de conducción de la señal nerviosa (véase capítulo 4). En contraste con las neuronas,¹ las células de la glía crecen y cambian después del nacimiento y parecen especialmente importantes para explicar los efectos de crecimiento neuronal de los ambientes enriquecidos (el potencial de crecimiento de las neuronas es más limitado, pero se observan cambios estructurales, como en el caso de la plasticidad neuronal; véase capítulo 7).

Existen tres tipos de células gliales: *a*) los *astrocitos* absorben las sustancias químicas liberadas por las neuronas y los regresan a ellas o los liberan dentro de la sangre (las células de la *glía radial*, un tipo de astrocitos, guían la migración de las neuronas y el crecimiento de axones y dendritas durante el desarrollo); *b*) los *oligodendrocitos* proporcionan a las neuronas su vaina protectora de mielina y *c*) la *microglía* "come" las células muertas y los desechos cerebrales. El daño a estas células puede alterar el funcionamiento de neuronas que de otra manera estarían intactas.

Sistema nervioso periférico (SNP)

El SNC tendría poca utilidad si no pudiera comunicarse con los órganos y glándulas del resto del cuerpo. Al igual que conducir información al SNC, el SNP lleva las órdenes del SNC y también regula por sí mismo algunas funciones corporales vitales. El SNP tiene dos divisiones: *a*) el *sistema nervioso somático* (SNS) y *b*) el *sistema nervioso autónomo* (SNA). El SNS es responsable de interactuar con el ambiente externo; es decir, lleva la información de los receptores sensoriales (localizados en la piel, músculo y articulaciones) al SNC y envía las señales motoras del SNC a los músculos y glándulas. El SNA es

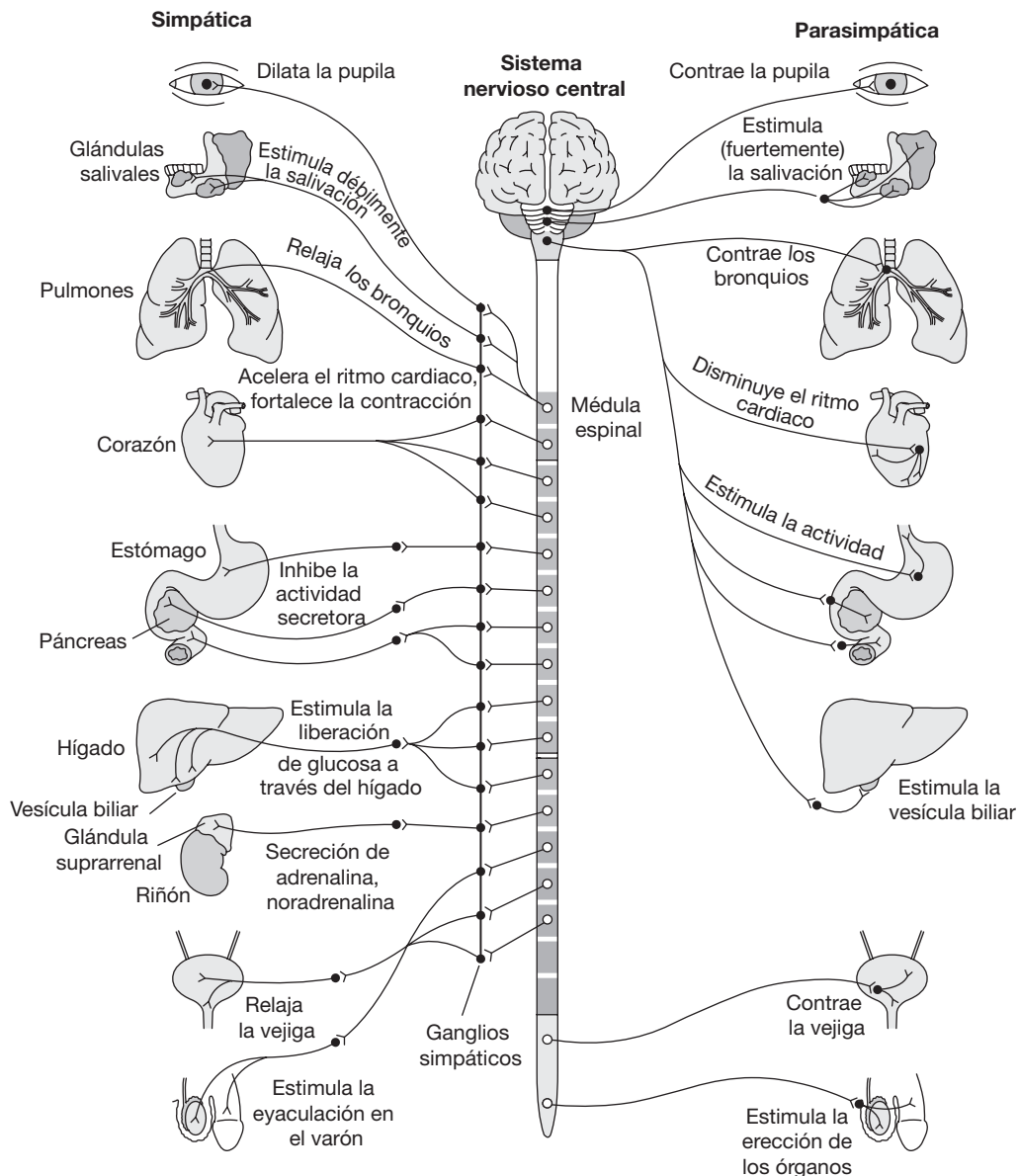
responsable de interactuar con el ambiente interno, al regular los procesos básicos del cuerpo (como el corazón, vasos sanguíneos, sistema digestivo y órganos genitales). La figura 3.3 muestra algunas de las principales labores realizadas por el SNP y el sitio de la médula espinal desde el cual se envían estas instrucciones.

Algunos nervios sensoriales no pasan a través de la médula espinal: se ubican por arriba del cuello, la transferencia de la información entre el cuerpo y el encéfalo ocurre por medio de los 12 pares de *nervios craneales* (p. ej., los nervios ópticos, que transmiten información visual del ojo al encéfalo, y los nervios oculomotores, que controlan los movimientos oculares).

El SNA se divide en las ramas *simpática* (pelea-huida) y *parasimpática* (reposo-digestión), que ejercen efectos opuestos (a través de liberar diferentes tipos de neurotransmisores). En momentos de emergencia, la rama simpática domina e inhibe a la rama parasimpática. Esto da por resultado un aumento en la frecuencia cardiaca y en el flujo sanguíneo que va a los músculos (para prepararlos a la pelea o huida). En momentos de tranquilidad, domina el sistema parasimpático, lo cual produce una menor frecuencia

FIGURA 3.3

Funciones del SNP. Principales funciones que llevan a cabo las ramas simpática y parasimpática del sistema nervioso periférico (SNP).



cardíaca y flujo sanguíneo que se dirige de los músculos esqueléticos a los intestinos para ayudar a la digestión (figura 3.4).

Es posible que el SNC active directamente al SNA (p. ej., cuando se detecta una amenaza). Bajo tales condiciones aversivas, el encéfalo también activará al sistema neuroendocrino, que será responsable de liberar hormonas dentro del torrente sanguíneo (véase capítulo 6). Por ejemplo, la respuesta cerebral ante el estrés detona la liberación de corticoesteroides de las glándulas suprarrenales. Cuando éstos llegan a su meta, tienen varios efectos relacionados con el estrés: aumento en frecuencia cardíaca; aumento (dilatación) del diámetro de los vasos sanguíneos para permitir mayor flujo de sangre a los músculos esqueléticos y recuperación de energía almacenada dentro del cuerpo.

Sistema nervioso central (SNC)

El SNC está conformado por la médula espinal y el encéfalo, de la siguiente manera:

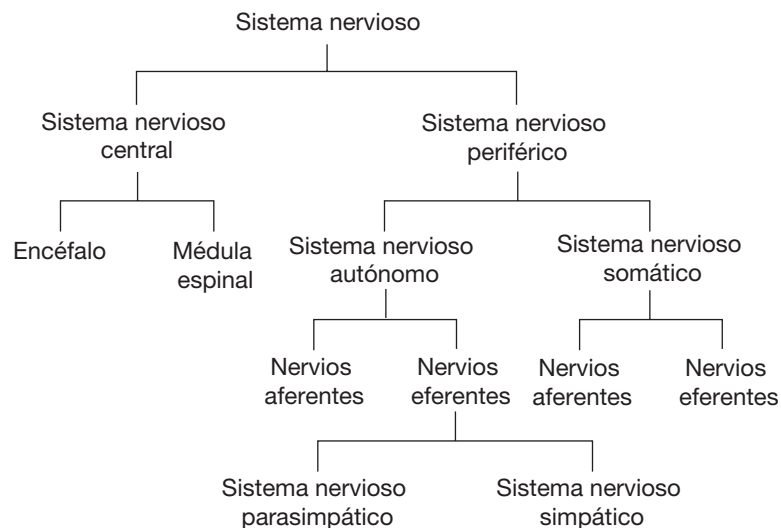
Médula espinal

La médula espinal contiene 31 pares de nervios espinales; éstos son nervios “mixtos” porque contienen axones tanto sensoriales como motores. Fuera de la médula espinal, estos nervios se dividen: todos los axones sensoriales entran en el *ganglio de la raíz dorsal*, donde se localizan sus cuerpos celulares, y después penetran a la médula espinal. Todos los axones motores entran a las *raíces ventrales*, para luego salir de la médula espinal, antes de unirse a los axones sensoriales para formar los nervios mixtos. Las interneuronas se encuentran en la médula espinal, donde unen a las neuronas sensoriales y motoras. La médula espinal transmite los impulsos aferentes (sensoriales) al encéfalo y los impulsos eferentes (motores) del encéfalo a los órganos; además, la médula espinal gobierna los reflejos simples (p. ej., el reflejo flexor).

Los haces de fibras nerviosas que suben y bajan por la médula espinal son muy sensibles al daño. En el caso de una lesión de la columna, es posible que estas fibras se dañen o seccionen y, como resultado, los impulsos eferentes que viajan de los cuerpos celulares nunca llegan al órgano efector (p. ej., los músculos de las piernas); con frecuencia, el impulso no llega a las neuronas motoras en la médula espinal. De hecho, en la mayoría de los pacientes (unos 11 000 sólo en Estados Unidos cada año) no existe un corte en la médula espinal sino que la lesión consiste en una compresión inicial

FIGURA 3.4

Organización jerárquica del sistema nervioso. (Nota: existe considerable interacción entre estos sistemas que no se muestra aquí.)



que daña la médula, provocando su inflamación dentro de la columna vertebral. Esta inflamación provoca que la lesión se difunda hacia arriba y abajo en la médula espinal, produciendo daño a los tejidos (mientras más alto sea el sitio en la médula espinal, mayor daño se sufrirá). La esperanza actual en neurociencia es desarrollar tecnologías que impidan este daño ocurrido luego del traumatismo (el cual sucede dentro de un lapso de horas y días a partir del traumatismo inicial) y también existe la esperanza de que, a través de la tecnología con células madre, se pueda alentar la regeneración de las células nerviosas (véase capítulo 11).

Encéfalo

El encéfalo es donde se encuentran las funciones psicológicas superiores. Existen diferentes maneras de describir al encéfalo. Comencemos con el nivel general y después procederemos a los detalles.

En primer término hablaremos de unos cuantos datos estadísticos. El encéfalo humano pesa entre 1 300 y 1 400 gramos (aproximadamente 3 libras). Este tamaño se compara con el del encéfalo de 420 g de un mono rhesus, el encéfalo de 30 g de un gato y el encéfalo de 2 g de una rata; sin embargo, el encéfalo de un elefante es más de cuatro veces mayor (6 000 g). ¡Es obvio que el tamaño no importa! Aunque el encéfalo humano representa sólo 2 por ciento del peso total del cuerpo, consume 20 por ciento del oxígeno y energía disponibles en la sangre, esto es 10 veces más para su tamaño de lo que consume cualquier otro órgano. El encéfalo necesita una provisión regular de energía, ya que no cuenta con capacidad de almacenaje y debe funcionar de manera continua todo el día y a lo largo de los años.

En neurociencia se acostumbra utilizar varios términos para hacer referencia a la posición y dirección de las estructuras encefálicas; estos términos son necesarios porque si queremos expresar “a la izquierda de x estructura”, esto no tendría sentido a menos que supiésemos la orientación del encéfalo y no es conveniente colocar al encéfalo en una sola orientación. Dado que el encéfalo es una estructura tridimensional, cualquier estructura particular puede estar localizada según tres planos (o ejes). Los planos del encéfalo también han recibido nombre para facilitar su identificación. Estos términos se presentan en la figura 3.5.

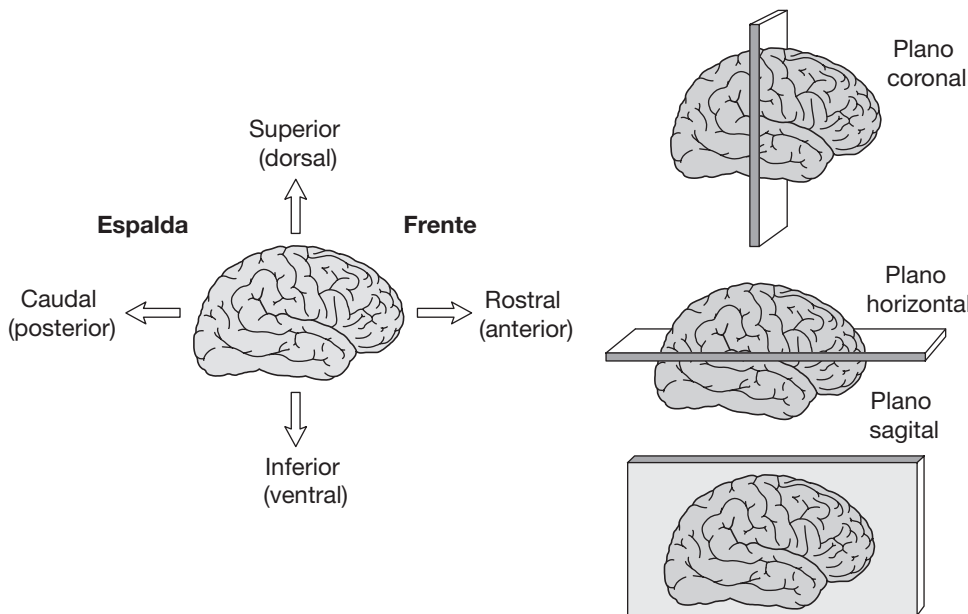


FIGURA 3.5

Direcciones y ejes del encéfalo. Las estructuras encefálicas están denominadas según su posición, y los planos (o cortes) del encéfalo están denominados de acuerdo con cuál de los tres planos se corta.

Estructura del encéfalo

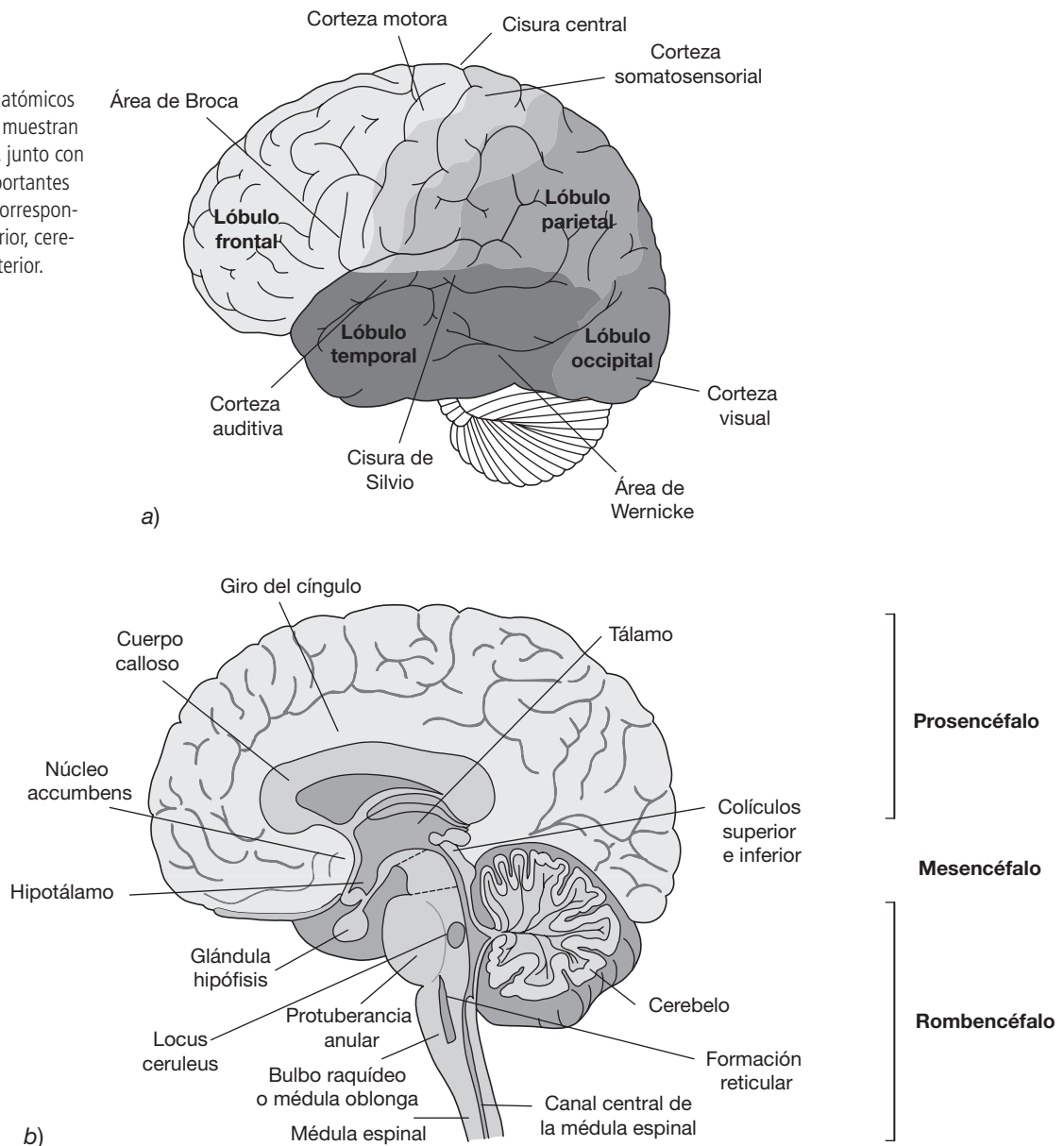
Ahora que conocemos los conceptos básicos, volvamos a la anatomía detallada del encéfalo. La figura 3.6 muestra las principales divisiones y puntos de referencia, con algunos de los principales centros de procesamiento.

Desde un plano horizontal, el encéfalo es bilateralmente simétrico (las dos mitades del encéfalo son muy parecidas); desde esta perspectiva, el *cerebro* domina la apariencia del encéfalo. El cerebro consiste de hendiduras pequeñas y poco profundas (llamadas *surcos*; también unas más grandes y más profundas conocidas como *cisuras*) y de crestas formadas junto a los surcos, llamadas *giros* o *circunvoluciones*. Estas dos mitades del cerebro están conectadas por el *cuerpo calloso* (al igual que por otras estructuras). En el centro del encéfalo están los *ventrículos*, espacios llenos de líquido cefalorraquídeo (LCR).

El encéfalo puede dividirse en tres secciones: *a*) cerebro posterior (rombencéfalo), *b*) cerebro medio (mesencéfalo) y *c*) cerebro anterior (prosencefalo). Estas divisiones se caracterizan por *a*) su desarrollo evolutivo (filogenia) y *b*) sus funciones.

FIGURA 3.6

Puntos de referencia anatómicos en el encéfalo. En *a*) se muestran las principales regiones, junto con algunas estructuras importantes de estas regiones que corresponden a: *b*) cerebro posterior, cerebro medio y cerebro anterior.



Cerebro posterior (rombencéfalo)

El cerebro posterior es, en esencia, una continuación de la médula espinal. En él se sitúan varias estructuras importantes implicadas en las funciones fisiológicas básicas.

a) El *bulbo raquídeo* o medula oblonga es la parte del tallo cerebral más cercana a la médula espinal; controla funciones vitales como el ritmo cardiaco, la circulación y la respiración, y actúa como estación retransmisora para los impulsos aferentes y eferentes. Su destrucción produce la muerte inmediata. *b)* La *protuberancia anular* actúa como estación de retransmisión que lleva los impulsos de diversas partes de la corteza cerebral al cerebelo; también participa en los reflejos que controlan la respiración. *c)* La *formación reticular* atraviesa por la mitad del cerebro posterior e ingresa al cerebro medio; recibe los impulsos sensoriales (relacionados con el sonido) de los centros cerebrales superiores y después los transmite de regreso al tálamo (esta formación es vital para la excitación y el sueño). *d)* El *locus ceruleus* contiene relativamente pocas neuronas (cerca de 30 000), pero envía fibras de manera extensa a otras partes del encéfalo (este sistema participa en los estados de vigilancia). *e)* El *cerebelo* está formado de dos hemisferios independientes y con muchas circunvoluciones que controlan el equilibrio corporal y la coordinación muscular, incluyendo movimientos oculares fluidos. También parece estar involucrado en la integración de los movimientos (p. ej., habla). Esta estructura contiene unos 30 mil millones de neuronas que integran información proveniente de músculos, articulaciones y tendones, lo cual conduce a movimientos automáticos especializados.

Cerebro medio (mesencéfalo)

Arriba del cerebro posterior se encuentra el cerebro medio, que es una sección relativamente pequeña del encéfalo. Contiene los centros nerviosos que controlan las reacciones motoras y las funciones auditivas y visuales. *a)* El techo (tectum) del cerebro medio es la *lámina cuadrigémina*, y las estructuras anteriores y posteriores son los *colículos superiores* y los *colículos inferiores* (véase capítulo 5). Por debajo de la lámina cuadrigémina está *b)* el *tegmentum*, con partes de la formación reticular y los núcleos de algunos de los nervios craneales. *c)* La *sustancia negra* participa en los movimientos corporales fluidos; el daño a esta estructura conduce a la enfermedad de Parkinson. *d)* El *área tegmental ventral* (ATV) es importante en la motivación por incentivo (es decir, la motivación ante un estímulo que despierta un apetito o placer; p. ej., comida, sexo).

Cerebro anterior (prosencefalo)

El cerebro anterior es el nivel más alto de organización y contiene aquellas estructuras responsables de las funciones psicológicas de orden superior: *a)* *tálamo*, *b)* *hipotálamo*, *c)* *glándula hipófisis*, *d)* *ganglios basales* y *e)* *sistema límbico*, y *f)* los dos *hemisferios cerebrales* (las últimas tres estructuras, son parte del *telencéfalo*).

El tálamo y el hipotálamo forman el *diencéfalo*. El *tálamo* es un conjunto de varios núcleos que fungen como centros de recepción para los hemisferios cerebrales. Las neuronas de los ojos, oídos, piel y centros motores atraviesan por el tálamo; después de procesarse la información, el tálamo la envía a los hemisferios cerebrales. Uno de estos núcleos es el *núcleo geniculado lateral*, que recibe las señales visuales del ojo a través del nervio óptico.

El *hipotálamo* está formado por varios núcleos diferentes. Se sitúa por debajo del tálamo anterior (*hipo* = “debajo”). Tiene extensas conexiones con el resto del cerebro anterior y del cerebro medio. Participa en procesos fisiológicos básicos; por ejemplo,

comer, beber, mantenimiento de la temperatura y actividad sexual. También ejerce algunos de sus efectos a través del sistema neuroendocrino: estimula la liberación de hormonas de la *hipófisis* (origen de ocho hormonas). Un área del hipotálamo, los *núcleos supraquiasmáticos*, son responsables del reloj biológico que funciona con un ciclo de 24 horas.

Los *ganglios basales* forman un grupo de estructuras subcorticales (el *núcleo caudado*, el *putamen* y el *globo pálido*). Los ganglios basales tienen muchas subdivisiones, cada una de las cuales intercambia información con una parte diferente de la corteza.

El *sistema límbico*, que incluye un conjunto de estructuras localizadas cerca del centro de los hemisferios cerebrales, participa en los procesos de emoción y motivación, al igual que en aprendizaje y la memoria. El sistema comprende el *hipocampo*, que participa en la memoria, procesos de meta y emoción; el *fórnix* o *trígono cerebral* (que es el mayor haz de axones que enlaza ambos lóbulos de la corteza) y la *amígdala* (del latín “almendra”), que regula la generación de la excitación emocional, en especial, pero no exclusivamente, de temor.

Los dos *hemisferios cerebrales* se dividen cada uno de ellos en cuatro partes principales (llamadas lóbulos): *a) frontal*, *b) parietal*, *c) occipital* y *d) temporal*. La delgada capa externa del encéfalo es la *corteza cerebral*.

Corteza cerebral

La *corteza cerebral* tiene un espesor aproximado de 3 mm (si se le estirara) y está formada de una red densamente poblada de fibras nerviosas capaces de una interconexión sumamente compleja. Aunque esta estructura es delgada, forma una gran proporción de todo el cerebro humano porque está profundamente doblada y con muchas circunvoluciones (como estrujar una hoja de papel para que quepa en un espacio de menor tamaño). En los animales inferiores, esta parte más nueva del encéfalo está ausente o subdesarrollada, pero tiene un desarrollo bastante mayor en los primates. Se considera que esta estructura es responsable de nuestro procesamiento cognoscitivo y facilita la planeación, simulación mental, imaginación e inteligencia.

La corteza cerebral está formada de dos hemisferios independientes, cada uno de los cuales tiene funciones sensoriales y motoras *relativamente* especializadas que se relacionan (en la mayoría de los casos) con el lado contralateral (opuesto) del cuerpo. En la corteza cerebral se observa una capa de sustancia gris (cuerpos celulares) y sus axones se extienden hacia el interior; esto forma la sustancia blanca de los hemisferios. Los dos hemisferios se comunican a través del *cuerpo calloso* y de la *comisura anterior*, que tiene un menor tamaño.

Lóbulos cerebrales

Veamos más de cerca los cuatro lóbulos cerebrales. Las circunvoluciones observadas aquí aumentan la cantidad de corteza que puede caber en un espacio limitado; ésta es, por lo tanto, una solución adaptativa al problema del aumento en capacidad de procesamiento sin esperar primero a que aumente el tamaño total del cráneo. Los grandes canales que se observan en ellos se conocen como *cisuras*; éstas dividen los lóbulos. (La cisura central y las cisuras laterales sirven como puntos útiles para demarcar los lóbulos. Los canales más pequeños se denominan *surcos* y las protuberancias entre cisuras y surcos se denominan *giros*.) La cisura media que separa ambos hemisferios se denomina *cisura longitudinal*.

La mayor parte (aproximadamente 90 %) de la corteza cerebral es nueva (*neocorteza*); es decir, su evolución es reciente. La corteza se numera de I a VI, comenzando desde la superficie hacia el interior, en columnas o capas. En estas capas existen dos tipos muy diferentes de neuronas: *a) piramidales* (con cuerpos celulares en forma de pirámide), que tienen grandes árboles de dendritas que se extienden de la parte superior de la pirámide a la superficie de la corteza y un axón largo; y *b) estrelladas* (con forma de estrella), que son interneuronas con axones cortos. Las seis capas de corteza contienen diferentes combinaciones de estos dos tipos de neuronas. Estas columnas de neuronas forman circuitos que ejecutan una función específica.

El *lóbulo frontal* forma una gran parte de la corteza cerebral y participa en los procesos de orden superior (p. ej., planeación e inhibición de las respuestas predominantes). Este lóbulo abarca desde la cisura central hasta la superficie anterior del cerebro; contiene la corteza motora, en el giro precentral, que es responsable de coordinar los movimientos motores (véase capítulo 5) y la corteza prefrontal, responsable de la coordinación de información de todos los sistemas sensoriales, en sí misma no recibe de manera directa la información sensorial.

El *lóbulo parietal* se encuentra entre la cisura central y el lóbulo occipital. Esta área está encargada del procesamiento somatosensorial (p. ej., tacto). El *giro postcentral* contiene la corteza somatosensorial primaria, donde se procesa la sensación cutánea. Contiene cuatro bandas de células que corren paralelas a la cisura central y cada banda se relaciona con diferentes partes del cuerpo. Esta región procesa diferentes representaciones de los estados sensoriales de diversas partes del cuerpo.

El *lóbulo occipital* se localiza en la parte trasera (es decir, posterior) de la cabeza. Recibe fibras del tálamo que transmiten información visual. La *corteza visual primaria* (o *corteza estriada*) se encuentra en la parte más posterior de este lóbulo y el daño a esta región provoca ceguera cortical (este tema se discute en el capítulo 5). El *lóbulo temporal* se localiza cerca de las sienes; es la principal área para el procesamiento de información auditiva (giro temporal superior) y es vital para la comprensión y producción del lenguaje. También ayuda en otras funciones, incluyendo el procesamiento visual complejo (p. ej., reconocimiento de rostros). En ocasiones, la epilepsia del lóbulo temporal se asocia con alucinaciones visuales y auditivas.

Áreas de proyección

Los lóbulos cerebrales contienen varias estructuras responsables de la recepción de información sensorial; también cumplen con la función de centros de transferencia para las órdenes motoras: *a) las áreas de proyección sensorial* reciben información desde los diversos sentidos y *b) las áreas de proyección motora* envían las órdenes que en última instancia se ejecutarán en los músculos. Las áreas sensoriales y motoras del cuerpo están representadas (es decir, se proyectan) en áreas específicas de la corteza. La *corteza somatosensorial* se encuentra en el lóbulo parietal cerca de la cisura central, la *corteza motora* se localiza en el lóbulo frontal junto a la cisura central. Existen áreas similares de proyección para la visión y audición localizadas en los lóbulos occipital y temporal, respectivamente.

Las áreas de proyección en el encéfalo forman cerca de una cuarta parte del volumen total del encéfalo; las áreas restantes de la corteza son *áreas de asociación*. Estas áreas participan en las funciones superiores complejas como la planeación, pensamiento y lenguaje. Los lóbulos frontales son especialmente importantes en este sentido. Participan en los procesos de cognición compleja y planeación. El daño a los lóbulos frontales altera la capacidad para planificar por anticipado, lo cual conduce a impulsividad conductual.

Ventrículos

El encéfalo está bañado por un líquido: el líquido cefalorraquídeo (líquido cerebroespinal). Éste protege al cerebro de choque y también sirve para suspender al encéfalo, de modo que se aminore la presión en la base del mismo. El encéfalo contiene varios espacios huecos que son cámaras interconectadas llamadas *ventrículos*. La anatomía de estos ventrículos no es de interés para nosotros. El líquido cefalorraquídeo se extrae de la sangre, se produce de manera continua y su vida media es de apenas 3 horas. Es posible que la *hidrocefalia* (“agua en el encéfalo”) sea el resultado de una obstrucción en el flujo del LCR (LCE) que, al acumularse, crea una presión que puede conducir al daño del tejido circundante.

Provisión de energía

El capítulo 10 reseña la manera en que las técnicas de neuroimagenología se basan en la medición del oxígeno y glucosa en el encéfalo. Estas técnicas novedosas y avanzadas para obtener imágenes del encéfalo en funcionamiento aprovechan el hecho de que la principal fuente de energía del encéfalo proviene de la simple azúcar, la glucosa. El oxígeno se requiere para este proceso metabólico y, por lo tanto, las neuronas consumen una cantidad relativamente grande del mismo. Cualquier interrupción de la provisión de glucosa u oxígeno puede destruir a las neuronas. Esta destrucción se observa en el síndrome de Korsakoff, que es una forma grave de alteración de la memoria que se observa en el alcoholismo crónico, en el cual existe una deficiencia alimenticia de *tiamina* (vitamina B₁) que es necesaria para el uso de glucosa en el encéfalo.

Barrera hematoencefálica

El cerebro es un órgano sensible que está especialmente propenso al envenenamiento por toxinas e infección por virus y bacterias. En la mayoría de las células del organismo, la infección conduce a un ataque del sistema inmunológico (véase capítulo 6) a través de la liberación de *células asesinas naturales*. Sin embargo, cuando estas células asesinas atacan al virus, también destruyen a la célula: este proceso sería un desastre en el cerebro, donde las neuronas tienen un número finito y (en general) no se regeneran. La solución de la naturaleza para este problema es una barrera entre el suministro sanguíneo al cerebro (que podría llevar toxinas) y el tejido neuronal: ésta es la barrera hematoencefálica. Esta barrera funciona tan bien que a menudo previene que los fármacos ingresen al encéfalo (p. ej., el precursor de dopamina llamado L-dopa, que se emplea para el control de los síntomas en la enfermedad de Parkinson; en este caso se dan otros fármacos que impiden la destrucción de la L-dopa antes de ingresar al encéfalo).

La barrera impide que todas las moléculas grandes y con carga eléctrica ingresen al encéfalo, pero algunas moléculas sin carga pueden cruzar (p. ej., oxígeno y dióxido de carbono). La barrera hematoencefálica logra su labor con ayuda de un tipo especial de células en la pared de los capilares (*células endoteliales*). Estas células están agrupadas de manera compacta, por lo cual impiden el paso de las moléculas más grandes. Las drogas como la heroína, nicotina y canabinoide (el ingrediente activo en la marihuana), que son liposolubles, no cruzan la barrera al disolverse en la sustancia grasa de las paredes capilares. Debido a que esta barrera funciona tan bien, existe la necesidad de un *sistema de transporte activo* que bombee al encéfalo las sustancias químicas importantes (p. ej., glucosa y aminoácidos); de otra manera, estas sustancias no podrían ingresar al encéfalo.



¿Existen defectos obvios de diseño en el encéfalo humano?

Neurodesarrollo

Es posible que haya comenzado a preguntarse cómo se desarrolla la complejidad del encéfalo humano adulto a partir de sus simples comienzos como un pequeño conjunto de células. La imagen del desarrollo del sistema nervioso central es compleja y en su mayoría sigue sin comprenderse. No obstante, los avances en genética molecular que provienen del Proyecto del Genoma Humano comienzan a trazar senderos en este panorama de ignorancia. Esta área de investigación es especialmente importante para comprender el desarrollo psicológico normal, al igual que el desarrollo de los padecimientos psiquiátricos: se piensa que los procesos del neurodesarrollo representan un importante papel etiológico (causal) en muchas de las enfermedades psicológicas anormales (los ejemplos se presentan en la Parte III). Comencemos con lo que se sabe acerca de los procesos de desarrollo.

La formación del cuerpo, incluyendo los sistemas nerviosos, es el producto de la *maduración*: dado un ambiente adecuado, estas estructuras y procesos se desarrollan de acuerdo con el genoma; por supuesto, el ambiente es importante, pero no habría efectos ambientales sin este diseño inicial. Es sorprendente pensar que usted y yo comenzamos la vida con un tamaño apenas mayor al de uno de los signos de puntuación en esta página.

Después de sólo unas cuantas horas, el óvulo (huevo) fertilizado comienza a dividirse: en este momento ha comenzado su viaje de desarrollo que requerirá muchos años para terminarse. Las subsiguientes divisiones de divisiones (crecimiento exponencial) producen una inmensa complejidad en la estructura y función del sistema nervioso maduro. A las dos semanas de gestación, se vuelven evidentes las primeras señales de desarrollo del sistema nervioso: el embrión comienza a engrosar, formando finalmente el *tubo neural* aproximadamente en el vigésimo tercer día. Este tubo neural está formado por células madre (véase el capítulo 11; estas células indiferenciadas tienen el potencial de formar cualquier tejido en el cuerpo); en el caso del sistema nervioso, estas células polivalentes forman neuronas y células de sostén (glía). La longitud del tubo neural forma el eje rostro caudal de la médula espinal y encéfalo. La parte interior del tubo se volverá finalmente en los ventrículos llenos de líquido del encéfalo y las células madre de la superficie interna formarán en última instancia las diferentes regiones del cerebro y médula espinal. Para este momento se pueden observar tres regiones diferentes de inflamación en el tubo neural, éstas son tres cámaras interconectadas que están destinadas a convertirse en el cerebro posterior, medio y anterior. Posteriormente en el proceso del desarrollo se pueden observar los giros y surcos distintivos que dividen las áreas encefálicas.

Aún sigue siendo un misterio la manera en que se desarrollan las células madre para convertirse en los procesos y áreas neuronales específicos; sin embargo, existe cierta comprensión sobre la forma en que se logra esta notable proeza. Al momento del nacimiento, el encéfalo pesa cerca de 350 gramos; pero en el primer año de vida se observa mayor crecimiento y su peso aumenta hasta los 1 000 gramos, que no es todo el peso del encéfalo adulto (aproximadamente 1 400 gramos).

El desarrollo natural no se refiere sólo al crecimiento sino también a la pérdida y organización: a los tres años de edad, la densidad sináptica está en su nivel más alto; pero en ese momento los enlaces sinápticos se podan para formar sistemas eficaces de neurotransmisión. En la maduración del sistema nervioso adulto participan varios procesos (Toates, 2001).

1. *Neurogénesis o proliferación*. Este proceso consiste de la división celular entre las células madre en el tubo neural; esto produce neuronas y glía; a diferencia de la glía,

se piensa que las neuronas no se dividen y reproducen (existen algunas excepciones para esta regla y ahora se puede alentar a las neuronas a crecer a partir de células madre indiferenciadas —véase el capítulo 13—). Sin embargo, en comparación con la glía, las neuronas enfermas son muy difíciles de reemplazar; al igual que la inocencia perdida, una vez que se han ido, las neuronas son difíciles de reemplazar.

2. *Migración.* Las neuronas deben trasladarse de su lugar de origen en el tubo neural a su ubicación meta en el sistema nervioso. Éste es uno de los principales problemas para el sistema nervioso en desarrollo, en especial dadas las grandes distancias que tienen que viajar las fibras nerviosas (axones). Por ejemplo, los axones necesitan viajar de la corteza cerebral a la médula espinal y de ésta a los músculos en todo el cuerpo. Uno de los principales problemas científicos que enfrentan los embriólogos del desarrollo es descubrir el proceso subyacente a la migración celular: ¿cómo “saben” las células a dónde deben ir para formar las conexiones sinápticas con las neuronas que, a menudo, están a cierta distancia? Parece ser que algunas células de sostén (específicamente la *glía radial*, un tipo de glía) actúan como guías para la migración celular (específicamente los axones que viajan del núcleo celular a la siguiente célula). Además, es posible que las células ejerzan una atracción química sobre otras células, al actuar como atrayente químico para su coexistencia (es posible que otras sustancias químicas también sirvan para repeler las uniones neuronales indeseables).
3. *Diferenciación.* Al principio todas las células se parecen, pero las neuronas necesitan diferenciarse para asumir sus características distintivas; el resultado es que existen diferentes tipos de neuronas en diferentes lugares del cerebro (es decir, existe una variedad de tipos de axones, dendritas, botones terminales, etc.). También, algunos axones son mielinizados, agregando una capa grasa alrededor de la fibra del axón (la mielina es importante para la conducción nerviosa; véase el capítulo 4). La principal fuente de influencia aquí es la expresión de los genes: éstos también deben saber cuándo encender y apagar sus efectos, de otra manera habría un caos; en ocasiones ocurre el caos, lo cual da por resultado anomalías cerebrales.
4. *Génesis de las sinapsis.* Las neuronas son funcionales siempre que se comuniquen con otras neuronas y la manera de lograr esto es formando conexiones sinápticas. La formación de sinapsis es, por supuesto, fundamental para la neurotransmisión eficaz (véase Kalat, 1998).
5. *Muerte/asesinato celular.* En el cerebro en desarrollo existe un exceso de material neuronal y las neuronas inútiles (es decir, aquellas que no son eficaces en un sentido funcional para formar conexiones significativas con otras neuronas) mueren o son activamente asesinadas. De hecho, muchas neuronas mueren. Edelman (1987) ha vinculado este proceso con el de la selección natural: las neuronas débiles van al paredón y las neuronas aptas sobreviven y forman conexiones eficaces.² Existen *factores neurotróficos* que segregan las células meta (es decir, células postsinápticas) y que recogen las células viajeras, lo cual permite que la célula prospere. Es como si la célula meta hablara con la célula presináptica en la forma de un mensaje químico que dice: “Quiero ser tu amiga. No te mates” (Kalat, 1998). Ya se ha identificado un factor de crecimiento nervioso. Las células menos exitosas son sometidas a una *muerte celular programada*; este suicidio, conocido como *apoptosis*, produce la poda de las neuronas inútiles como una forma de aseo doméstico para mantener un sistema nervioso eficiente. Se piensa que existen genes específicos que activan un proceso de suicidio celular.

Existen otras formas de neurotrofina en el encéfalo (*trofina* es la palabra griega para nutrición) que realizan importantes funciones: alientan a los axones a sobrevivir durante el desarrollo temprano en lugar de cometer suicidio (apoptosis); diferentes neurotrofinas afectan a diferentes neuronas, lo cual conduce a la diferenciación de estructura y función; en el desarrollo posterior, las neurotrofinas se activan por una neurona o una hormona, lo cual produce la ramificación axonal; y las neurotrofinas ayudan a reparar el daño a las neuronas conectadas al promover el reestablecimiento de enlaces neuronales funcionales.

6. *Reorganización sináptica*. En reacción ante el ambiente y la experiencia, la plasticidad neuronal (capítulo 7) garantiza que se hagan conexiones neuronales eficientes que satisfagan papeles funcionales. Aún no está claro el grado al que este enlace entre neuronas está codificado dentro del genoma o si es el resultado de la exposición a las regularidades en el ambiente (aprendizaje). Es probable que *tanto* la disposición genética *como* la experiencia sean necesarias para la organización eficiente (se sabe que la organización neuronal de la corteza visual depende de la información sensorial; para las personas que han obtenido la vista después de ser ciegas desde el nacimiento, el ambiente visual parece muy extraño y desconcertante, incluso al grado de que algunos preferirían haber seguido siendo ciegos).

Nuestro genoma representa un papel central en el ensamblaje de nuestro sistema nervioso, pero este ensamblaje es incompleto. La experiencia (es decir, la exposición a las regularidades en el ambiente que han producido un cambio semipermanente en el sistema nervioso) también es necesaria. El efecto del ambiente sobre las diferencias cerebrales es evidente en las diferencias observadas en ratas criadas en ambientes empobrecidos o enriquecidos (véase capítulo 7).

También es muy frecuente que las agresiones y lesiones al cerebro en desarrollo conduzcan a anormalidades permanentes e irreversibles en su patrón. Dada la enorme complejidad del desarrollo cerebral, que implica la interacción de factores genéticos, químicos y ambientales, realmente inspira asombro percatarse de que la mayoría de nosotros desarrollemos un cerebro razonablemente normal. Sin embargo, no todos tienen la misma suerte. El capítulo 2 ya ha resumido algunos de los efectos de las mutaciones genéticas (p. ej., la PKU; existen unas 200 mutaciones conocidas que conducen a trastornos del neurodesarrollo; Thapar *et al.*, 1994), pero también existen varias anormalidades del neurodesarrollo que provienen en gran medida de razones no genéticas.

La mayoría de nosotros agredimos a nuestros cerebros con una variedad de sustancias químicas cotidianas (p. ej., alcohol, nicotina, cafeína) y algunos incluso jugamos a una especie de ruleta rusa neurológica al utilizar potentes drogas psicoactivas (p. ej., cocaína). En todos estos casos es posible que desarrollemos una adicción e incluso que lleguemos a presentar padecimientos cerebrales graves (p. ej., el síndrome de Korsakoff en el caso del alcoholismo); en este último caso, es posible que detonemos una disposición genética a la psicosis o la neurotoxicidad que conduzca a la depresión y quizás incluso a la demencia (esto se sospecha en especial en el caso del Éxtasis, que tiene efectos neurotóxicos conocidos). Sin embargo, en general, nuestros cerebros son notablemente robustos ante nuestras agresiones químicas diarias. Esto no es así con el cerebro en desarrollo.

Una anormalidad del neurodesarrollo que es particularmente notable es el *síndrome alcohólico fetal*. Este padecimiento es provocado por consumo excesivo de alcohol por parte de la madre embarazada. La enfermedad se caracteriza por una reducción en atención, hiperactividad, retraso mental, problemas motores y una variedad de anormalidades físicas, como defectos cardiacos e irregularidades en rasgos faciales. En estos niños, las dendritas que forman conexiones con otras células tienden a ser cortas y con poco



PREGÚNTESE

¿Por qué el cerebro humano no está preconectado desde el nacimiento?

número. ¿Qué tanto alcohol es seguro tomar durante el embarazo? La respuesta depende de la etapa del desarrollo neurológico: puede ser que *cualquier* cantidad de alcohol sea potencialmente peligrosa. Parece haber una correlación entre la cantidad de alcohol ingerido durante el embarazo y los problemas de conducta (p. ej., hiperactividad y problemas de desempeño escolar); un hallazgo que debería alentar a todas las mujeres embarazadas a evitar el alcohol durante todo el embarazo (para una explicación más amplia, consúltese Kalat, 1998).

Relaciones estructura-función

Los siguientes capítulos exploran las bases neurofisiológicas del rango de comportamientos normales y anormales. El presente capítulo examina algunas relaciones conocidas entre estructura y función. Pero antes de emprender este viaje es necesario hacer una advertencia. Es demasiado tentador imaginar que una función psicológica (p. ej., comprensión de palabras) está “localizada” en una sola estructura. Sin embargo, la mayoría de las funciones psicológicas (incluso aquellas aparentemente simples) implican la activación de una gran red de interconexiones neuronales y no la activación de un solo sitio nervioso.

Los miles de millones de neuronas en el encéfalo están organizadas en congregaciones de sistemas funcionales especializados (p. ej., los sistemas visual, motor, olfativo, motivacional). Con frecuencia, en especial en el caso de los procesos psicológicos complejos, es posible que un sistema neural particular en el encéfalo participe en funciones psicológicas muy diferentes. Por ejemplo, el hipocampo (una importante estructura del sistema límbico) parece estar implicada en varias funciones psicológicas, incluyendo memoria, aprendizaje, ansiedad y resolución de conflictos de metas.

En los hemisferios cerebrales están representadas las funciones sensoriales y motoras. Como se muestra en la figura 3.7, las partes del cuerpo que requieren un mayor procesamiento sensorial (p. ej., dedos) tienen más espacio cortical que otras áreas cuya operación es más gruesa (p. ej., rodillas). Éstos son los homúnculos (del latín: “hombrecitos”) sensorial y motor.

La corteza somatosensorial (también conocida como *giro postcentral*) del lóbulo parietal procesa la información proveniente de la piel, articulaciones y músculos. La transmisión nerviosa a través del SNP ingresa en la médula espinal y luego se dirige al tálamo del encéfalo antes de ser enviada a la corteza somatosensorial para su procesamiento. La corteza motora primaria (también llamada *giro precentral*) envía información de la corteza a los sistemas motores del cuerpo.

Lateralización y especialización de la función

La mayoría de las partes del cerebro son simétricas y esta simetría se extiende a la función en el caso de los sistemas sensorial y motor. En este sentido, una característica importante del encéfalo es que (la mayoría de) las neuronas sensoriales y motoras cruzan al entrar y salir del encéfalo (véase capítulo 5). De este modo, el lado derecho del encéfalo controla el lado izquierdo del cuerpo y el lado izquierdo del encéfalo controla el lado derecho del cuerpo. Por ejemplo, la información visual proveniente del campo visual derecho se procesa en el hemisferio izquierdo y la información del campo visual izquierdo se procesa en el hemisferio derecho. Esta disposición se conoce como procesamiento *contralateral*. No todos los sistemas sensoriales son contralaterales. Por ejemplo, la audición no cruza por completo (llamado procesamiento *homolateral*), pero pasa a ambos hemisferios (procesamiento *bilateral*).

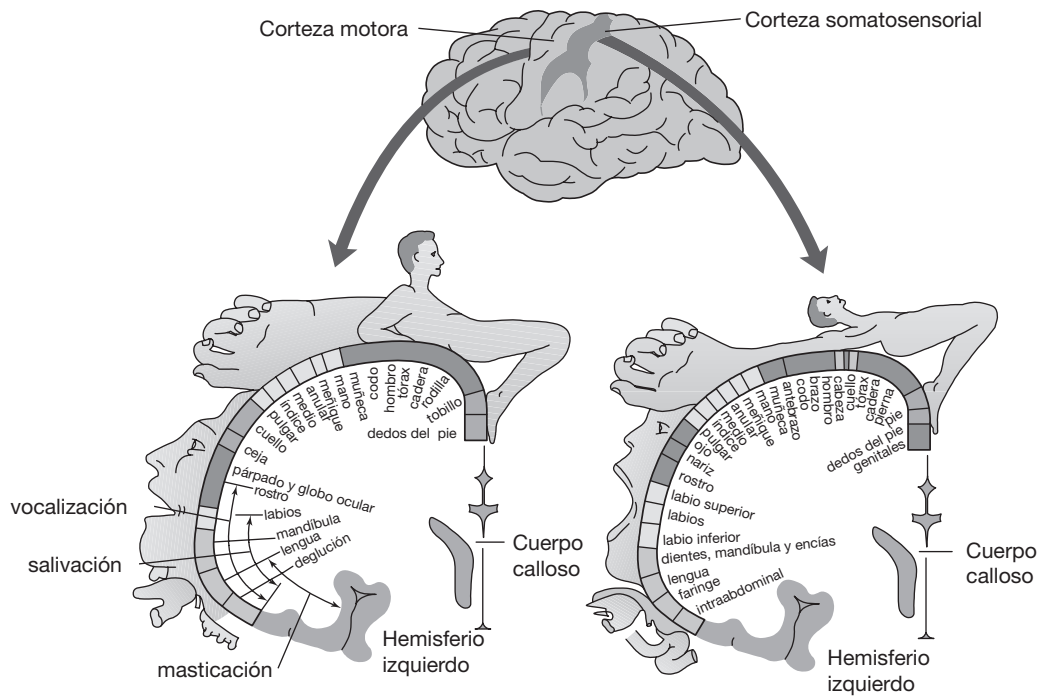


FIGURA 3.7

Los homúnculos sensorial y motor representan el grado relativo de procesamiento cortical dedicado a las diferentes partes del cuerpo. El grado de especialización cortical puede modificarse según la experiencia y es posible que difiera entre las personas (p. ej., el procesamiento cortical dedicado a los dedos en los violinistas y entre quienes no tocan el violín).

Sin embargo, en el caso de las áreas de asociación, donde se procesan las funciones de orden superior, esta simetría se pierde. La diferencia más notable es el dominio del hemisferio izquierdo, que se especializa en las funciones del lenguaje, en tanto que el hemisferio derecho se especializa en el procesamiento de información visoespacial no verbal. Debería destacarse que no en todas las personas existe dominio del hemisferio izquierdo y la relación entre dominio hemisférico y lateralidad no es totalmente directa.

Durante las décadas de 1940 y 1950, el neurocirujano Wilder Penfield realizó varios experimentos clásicos en los que estimuló eléctricamente varias partes del cerebro humano y observó los efectos (estos experimentos se realizaron en pacientes antes de cirugía; el encéfalo no contiene receptores de dolor, de modo que los pacientes no sintieron ninguna molestia; en la piel y cuero cabelludo se aplica anestesia local). Como se muestra en la figura 3.8, Penfield colocó trozos estériles de papel, con números escritos en ellos, para indicar cuál área de la corteza evocaba determinada función.

El fundamento para este abordaje era que antes de una crisis epiléptica muchos pacientes informan experimentar una extraña sensación, llamada “aura” (p. ej., un olor específico); Penfield pensaba que si podía provocar esta sensación a través de la estimulación eléctrica, entonces podría localizar la fuente de la descarga eléctrica anormal y, a fin de reducir los síntomas, podría eliminarla o destruirla. Esta técnica resultó exitosa en un sentido clínico pero, de manera más importante para la neurociencia, Penfield descubrió que la estimulación de cualquier parte de la corteza cerebral evocaba una respuesta. Por ejemplo, al estimular el lóbulo temporal, se detonaban recuerdos sumamente específicos (en el caso de una paciente, la estimulación provocó tan claramente el recuerdo de una canción conocida que pensó que la estaban tocando en la sala de

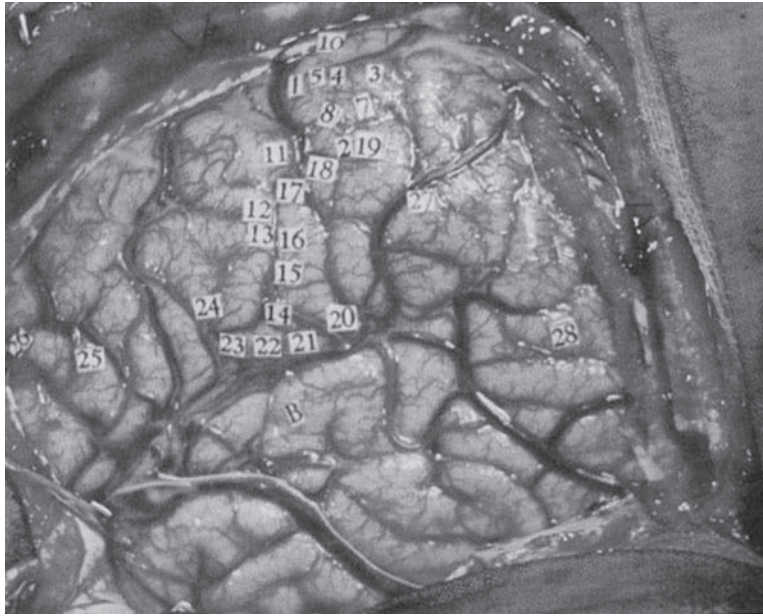


FIGURA 3.8

Estimulación eléctrica del cerebro viviente. Encéfalo expuesto de un paciente neuroquirúrgico al que se sometió a investigación exploratoria para localizar las partes funcionales del cerebro (p. ej., centros del habla). Cuando se retira tejido canceroso del cerebro, de manera rutinaria se emplea este procedimiento para reducir al mínimo la alteración de las funciones. (De W. Penfield, *Speech and Brain Mechanisms* © 1959 Princeton University Press, renovado en 1987 por PUP. Reproducido con autorización de Princeton University Press.)

operaciones). El trabajo pionero de Penfield reveló que para cada parte de la corteza motora que se estimule, existe una parte correspondiente del cuerpo que presenta movimiento y que cada hemisferio controla el otro lado del cuerpo. Penfield desarrolló un mapa de la superficie cortical del cerebro que se conoce ahora como el homúnculo sensorial y motor.

Como ejemplo de la aplicación del método de Penfield, se estudió un aura orgásmica en 22 pacientes epilépticos (Janszky *et al.*, 2002). La estimulación eléctrica del hemisferio derecho no dominante, en un área conocida como la amígdala, produjo un aura orgásmica, lo cual sugiere que este centro de la excitación emocional quizá también esté implicado en el placer sexual. Como apoyo para esta conclusión, se ha observado que durante el orgasmo se activa la amígdala derecha y que es posible inducir un aura orgásmica al aplicar estimulación eléctrica a la amígdala derecha (Janszky *et al.*, 2002). A veces, los hallazgos científicos son obra de la casualidad.

Los estudios sobre estimulación eléctrica también han comenzado a tratar algunas de las preguntas más profundas de la humanidad. Por ejemplo, trabajos recientes han mostrado que la estimulación de la corteza temporal incluso puede evocar una experiencia espiritual y la sensación de unidad con el cosmos y con Dios (Persinger, 2001); además, existen signos y síntomas mayores en el lóbulo temporal (lo cual refleja mayor activación de esa área cerebral) en aquellas personas que tienen creencias “exóticas” (p. ej., experiencias paranormales) (Persinger y Fisher, 1990).

El cerebro tiene dos mitades (es decir, *hemisferios*). Se ha mostrado que estos hemisferios son relativamente independientes y, bajo las condiciones adecuadas, incluso se puede mostrar que tienen tendencias conductuales opuestas. Con toda certeza, están subordinados a diferentes funciones. Esta asimetría de función se conoce como *lateralización*. La dominancia manual, el lenguaje y el procesamiento espacial tienen una fuerte

lateralización. Los trastornos del lenguaje se localizan en el hemisferio izquierdo, que en ocasiones se conoce como el hemisferio dominante; sin embargo, el hemisferio derecho tiene sus propias funciones.

En la década de 1960, Roger Sperry y Michael Gazzaniga estudiaron a pacientes que se sometieron a cirugía para escindir el cuerpo calloso a fin de aliviar la epilepsia intratable (llamados pacientes con “comisurotomía”). El resultado psicológico más obvio de esta cirugía era que, cuando se mostraban objetos al hemisferio derecho, estos pacientes no podían identificarlos, pero cuando se mostraban al hemisferio dominante (generalmente el izquierdo), sí podían identificarlos. A partir de una serie de estudios se demostró que el hemisferio derecho es superior en habilidades espaciales, como se observa por su capacidad preferencial para resolver acertijos espaciales o dibujar diagramas geométricos con la mano izquierda (hemisferio derecho). En 1981, Sperry ganó el Premio Nóbel por su trabajo pionero. En el capítulo 8 se regresa al tema de los estudios sobre comisurotomía.

El lenguaje complejo es poco común en el reino animal; aunque es posible que no esté restringido a los seres humanos, puede haber poca duda de que está más desarrollado en nosotros que en cualquier otra especie. En neuropsicología ha habido un intenso interés en este tema que es en particular instructivo para mostrar la especialización del cerebro. Las primeras evidencias de la localización de la función provinieron de estudios *post mórtem* de los cerebros de pacientes que habían sufrido un accidente vascular cerebral o embolia (“ataque cerebral”) y que habían presentado deficiencias psicológicas específicas. Dos nombres importantes en esta materia son los del médico francés Paul Broca (década de 1860) y del neurólogo alemán Carl Wernicke (década de 1870). Broca identificó una región en la corteza frontal derecha como el sitio responsable de organizar la producción del habla. La afasia de Broca (afasia “expresiva”) se asocia con lentitud y alteración del discurso; aunque estos pacientes no tienen problema para comprender el lenguaje. En la afasia de Wernicke (afasia “de comprensión”) los pacientes tienen dificultad para comprender el discurso y producen discurso fluido desprovisto de significado. Wernicke identificó la parte posterior del giro temporal superior como la localización para este déficit. A pesar de los problemas asociados con los estudios *post mórtem*, las conclusiones de Broca y de Wernicke se han confirmado a través de herramientas más avanzadas en neuropsicología (p. ej., la neuroimagenología funcional; véase capítulo 10).

En muchas funciones existe una lateralización general, aunque muchas de ellas se encuentran en ambos hemisferios. Es típico que el hemisferio izquierdo se especialice en el lenguaje, en tanto que el hemisferio derecho está especializado en patrones geométricos, capacidad viso-espacial, música y emoción. No obstante, muchas funciones no están lateralizadas y la lateralización parece ser la excepción y no la regla. También, cuando se encuentra una lateralización, las diferencias absolutas no son importantes, sólo tendencias estadísticamente significativas a favor de un hemisferio. Veamos la función más lateralizada de todas: el lenguaje. De todos modos existen funciones de lenguaje que están localizadas en el hemisferio derecho, como se evalúa a través de medidas conductuales y estudios de neuroimagen.



¿La investigación sugiere que las experiencias “espirituales” no son más que una corteza temporal hiperactiva?

El cerebro de un genio: Albert Einstein

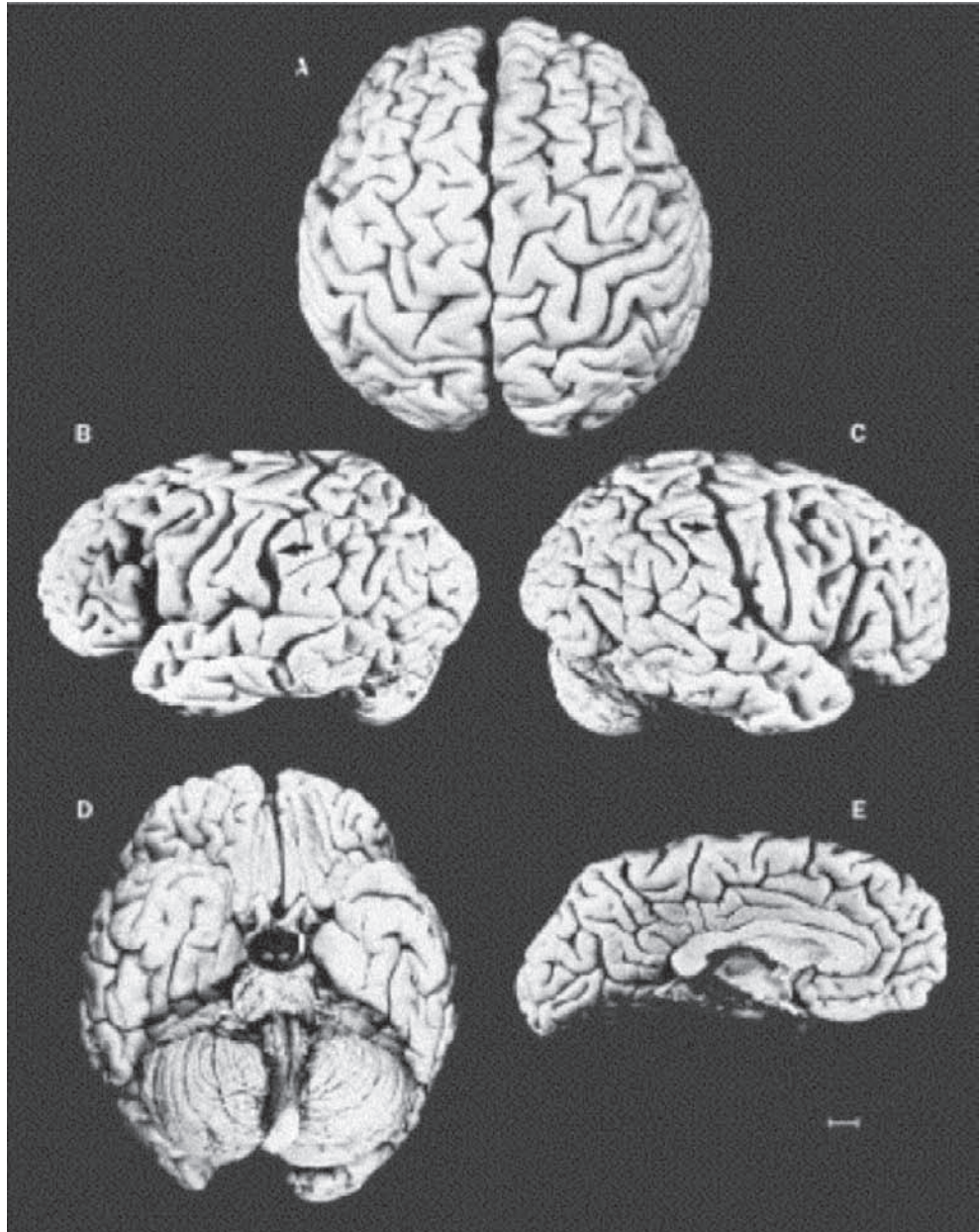
Albert Einstein es ampliamente reconocido como uno de los más grandes científicos que hayan existido alguna vez. Se le reconoce como un genio de las matemáticas y la física y es famoso por su teoría general de la relatividad. El 18 de abril de 1955 murió a

la edad de 76 años. Por fortuna, antes de la cremación, su cerebro se salvó con propósitos de investigación (figura 3.9). ¿Es posible identificar características en el cerebro de Einstein que lo señalan como un genio? Tenemos que reconocer que estas características cerebrales son poco detalladas. ¿Pero su cerebro difiere en términos anatómicos gruesos con respecto al cerebro de un ser humano típico?

El cerebro de Einstein se perdió hasta mediados de la década de 1970, cuando un periodista logró rastrearlo. Estaba bajo el cuidado del Dr. Thomas, el patólogo del Hospital Princeton donde se había extirpado inicialmente el cerebro de Einstein. Por suerte, se le había *fijado* en formol para conservar las células nerviosas (véase capítulo 11). Para este momento existen tres artículos científicos que analizan el cerebro de Einstein.

FIGURA 3.9

Fotografías del cerebro de Einstein tomadas en 1955.



Diamond y sus colaboradores (1985) se interesaron en las proporciones de neuronas: glía (tanto astrocitos como oligodendrocitos) en la corteza cerebral. Consideraron que las funciones psicológicas de orden superior tienen una mayor proporción de células de glía con respecto a la cantidad de neuronas, de modo que su hipótesis era que el cerebro de Einstein podría mostrar una mayor cantidad de estas células de sostén. Su análisis mostró que, en algunas áreas del cerebro (en especial, el área parietal inferior izquierda) había mayor número de células de glía por cada neurona. El área parietal inferior es un área de asociación que es responsable de analizar información; esta área de asociación es una de las últimas partes de la corteza en la que ocurre mielinización. Las lesiones en esta área producen deficiencias en escritura, ortografía y cálculo. Quizás el genio matemático de Einstein se pueda explicar por el hecho de que sus neuronas hayan recibido mayor apoyo nutricional o estructural de la glía, con lo cual aumentó la eficiencia de sus vías nerviosas. También debería considerarse un efecto ambiental, ya que las ratas criadas en un ambiente enriquecido también poseen mayor cantidad de células de glía por neurona.

Anderson y Harvey (1996) llevaron el análisis del cerebro de Einstein un paso más adelante al estudiar la densidad neuronal, el tamaño de neurona y las cantidades de neuronas en la corteza cerebral. Encontraron que el encéfalo de Einstein pesaba 1 230 gramos (menos que el encéfalo promedio de 1 400 gramos). La corteza no sólo era más delgada que en el grupo control sino que tenía mayor densidad neuronal; es decir, había mayor concentración de neuronas en un espacio más pequeño.

Witelson, Kigar y Harvey (1999) realizaron un análisis detallado de la anatomía general del encéfalo de Einstein. Su análisis se guió en un sentido teórico por el conocimiento actual acerca de la localización cortical de las funciones cognitivas. Específicamente, la manipulación de imágenes espaciales tridimensionales y la representación matemática de conceptos abstractos fueron elementos cognoscitivos esenciales en el desarrollo de la teoría de la relatividad. Einstein mismo restó importancia al papel de las palabras en su pensamiento, destacando en lugar de ello las imágenes y procesos visoespaciales.

El encéfalo de Einstein es diferente en lo que parece ser un patrón inusual de cisuras (surcos) en los lóbulos parietales derecho e izquierdo (es posible que estos lóbulos sean importantes para la capacidad matemática). También tenía una cisura lateral mucho más corta. Su encéfalo también era 15% más ancho que el encéfalo promedio. Según los autores, estas diferencias anatómicas gruesas sugieren que al inicio del desarrollo ocurrió un desarrollo extenso de los lóbulos parietales. Es posible que estas características también hayan facilitado el tipo de razonamiento matemático por el que Einstein llegaría a volverse famoso.

Estos resultados son realmente interesantes pero necesitan tratarse con cierto cuidado. En tales estudios siempre existe el problema de identificar una comparación apropiada (grupo control). Además, no siempre se sabe si otros genios matemáticos comparten los patrones peculiares del cerebro de Einstein: quizá las diferencias observadas no se hayan relacionado con su genio. En la actualidad es posible estudiar con más precisión esta última cuestión a través de las imágenes funcionales: se requeriría que un grupo de genios matemáticos ejecutaran una tarea matemática mientras se exploran sus cerebros; el patrón de activación neuronal observado podría compararse entonces con un grupo (control) seleccionado de manera adecuada, con el cual se les equipare en factores tales como edad, inteligencia general y género.

A lo largo de los siguientes capítulos se encontrarán muchos ejemplos de relaciones entre estructura y función, primero en términos de los enfoques de investigación para responder preguntas de investigación (Parte II: enfoques) y después en relación con algunos de los principales trastornos psiquiátricos (Parte III: aplicaciones).



¿Qué nos dice el análisis del cerebro de Einstein acerca de la relación entre estructura y funciones?

Preguntas de aprendizaje

1. ¿En qué sentido las células de la glía representan un papel importante en la neurotransmisión?
2. ¿El sistema nervioso periférico es simplemente un esclavo del sistema nervioso central?
3. ¿A qué grado están localizadas las funciones en las regiones encefálicas?
4. ¿A través de cuáles mecanismos los problemas del neurodesarrollo conducen a cerebros adultos anormales?
5. ¿Es cierto que las funciones psicológicas están lateralizadas y que cada hemisferio tiene su esfera única de responsabilidad?

Notas

- 1 Hasta hace poco tiempo se pensaba que las neuronas no se reproducen después del nacimiento; sin embargo, esta perspectiva está en revisión y ahora existe mayor reconocimiento de la plasticidad en los procesos neuronales, incluyendo el crecimiento de nuevas neuronas.
- 2 Ésta es sólo una analogía: en todo caso, el desarrollo neuronal es más lamarckista que darwinista en cuanto a que las neuronas están guiadas por factores químicos y sus conexiones cambiadas se transmiten a las “futuras” generaciones de neuronas; de manera más precisa, las conexiones de dendritas y sinapsis. Las mutaciones en genes siempre ocurren de manera aleatoria; las conexiones sinápticas no.

Lecturas adicionales

Haines, D.E. (2002). *Fundamental Neuroscience*. London: Churchill Livingstone.

Pinel, J.P.J. (2000). *Biopsychology*. London: Allyn & Bacon.

Toates, F. (2001). *Biological Psychology: An Integrative Approach*. Harlow: Pearson.

Neuronas y neurotransmisión

OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

El lector podrá:

1. Resumir las estructuras de una neurona y describir la función de cada parte.
2. Describir el proceso de una señal nerviosa a través de la neurona.
3. Explicar cómo se comunican las neuronas a través de la hendidura sináptica.
4. Presentar el modelo de llave y cerradura para las acciones de neurotransmisor-receptor.
5. Describir la acción de los fármacos y explicar el proceso de dependencia/adicción.

Ahora que se ha logrado una buena comprensión de la estructura y funciones generales del sistema nervioso, es momento de revisar la unidad básica de procesamiento en el sistema nervioso: la neurona, y su forma de comunicación: la neurotransmisión. Aunque la neurofisiología de la neurona implica el aprendizaje de varios conceptos nuevos, sus propiedades básicas son sencillas y fáciles de entender. Se espera que, después de digerir los contenidos de este capítulo, la lectura de los artículos sobre psicofarmacología será mucho más fácil y los términos desconocidos (p. ej. interacciones alostéricas) no parecerán tan abrumadores. Comprender la neurofisiología de la neurona es importante en otro sentido: poder entender nuestra naturaleza psicológica. Como señaló Crick (1994, p. 3),

“Tú”, tus dichas y penas, tus recuerdos y ambiciones, tu sentido de identidad personal y libre albedrío, no son más que el comportamiento de un vasto conjunto de células nerviosas y sus moléculas asociadas... No eres más que un montón de neuronas.¹

Por lo tanto, para comprender la propia mente, al igual que la de los demás, es necesario entender la neurona. Comencemos.

Se estima que un niño de un año de edad tiene cerca de 100 mil millones (10^{11}) de neuronas. Antes se pensaba que no se formaban nuevas neuronas a lo largo de la vida del niño y que cada día ocurre la pérdida de unas 200 000 neuronas; sin embargo, está empezando a ponerse en duda ese dogma. En cualquier caso, al aumentar la edad las interconexiones se vuelven más complejas (es posible que cada neurona tenga conexiones con otras 10 000 neuronas). La neurona es una célula especializada cuya labor es transferir la información; de manera más precisa, transmitir señales electroquímicas (es decir, *potenciales de acción*) de una neurona a otra.

La neurona conceptual

En el capítulo 3 se comparó a la neurona con un sistema ferroviario que cruza una cadena de islas. De manera más realista, la neurona se podría comparar con un cable eléctrico: en un extremo del cable hay un interruptor que es activado por otra neurona; este interruptor detona una señal que recorre el cable (corriente eléctrica), lo cual produce algún efecto (p. ej., se enciende una luz o, en el caso neuronal, se activa otra neurona o se activan las glándulas y músculos). Como ocurre con un interruptor casero de luz, la neurona está encendida o apagada (una neurona no tiene un amortiguador de luz). Con unos cuantos elementos adicionales de información (de manera más importante, que las neuronas pueden ya sea excitar o inhibir a otras neuronas) es posible pasar totalmente por alto la neurofisiología de la neurona y enfocarnos puramente en una explicación *computacional* (de procesamiento de información). Esta estrategia es, en esencia, la que siguen aquellos que trabajan en el área de las redes neuronales (capítulo 7). Sin embargo, abandonar el sistema nervioso *real* para preferir un sistema nervioso *conceptual* tiene peligros inherentes.

Muchos neuropsicólogos ven grandes ventajas en combinar los dos tipos de sistema nervioso; es decir, el *sistema nervioso conceptual* y el *sistema nervioso real* (véase capítulo 1). Esta estrategia conjunta de investigación es especialmente importante en la formulación y realización de prueba de nuevas teorías: suponiendo que cada estrategia esté especificada correctamente, el sistema nervioso conceptual debe ser compatible con el real y viceversa. Abordar un problema de investigación desde ambas perspectivas fortalece y complementa las conclusiones derivadas por separado de cada una de ellas, al tiempo que se exponen los errores surgidos de una discrepancia entre estos enfoques.

Estructura de la neurona

Nuestra discusión sobre la neurona se enfoca en la neurona *típica*. No obstante, existen muchas variedades diferentes de neuronas. Por ejemplo, algunas no tienen axón, otras tienen botones terminales que hacen sinapsis con los botones terminales de otras; algunas neuronas hacen sinapsis con axones (es decir, sinapsis *axoaxónica*), otras la hacen con los cuerpos celulares (es decir, una sinapsis *axosomática*, en tanto que la sinapsis con una dendrita se conoce como sinapsis *axodendrítica*) y algunas neuronas se comunican a través de medios eléctricos y no químicos. Sin embargo, comprender estos principios básicos nos permite comprender los textos más avanzados en neurociencia (para una excelente introducción intermedia a la psicofarmacología, véase Stahl, 2002; Carlson, 2000 proporciona una introducción más básica a este tema). La estructura de una neurona típica se muestra en la figura 4.1.

Cuerpo celular (soma)

El cuerpo de una célula consiste de un núcleo (“nuez”) que es la central eléctrica: éste contiene el nucleolo (que fabrica los *ribosomas* implicados en la síntesis de proteína) y los cromosomas (el material genético; ADN). Cuando el nucleolo está activo, porciones de los cromosomas (genes) crean otra molécula compleja denominada *ácido ribonucleico mensajero* (ARNm; véanse capítulos 2 y 13). Este ARNm contiene una copia de la información genética almacenada en ese lugar; después deja la membrana y se une a los ribosomas, donde causa la producción de proteínas. Estas proteínas son importantes en la estructura y funcionamiento celular; en particular, sirven como enzimas que dirigen los procesos químicos de una célula; las enzimas son moléculas especiales de proteína que actúan como catalizador: causan una reacción química sin ser parte de la acción final. Las células tienen el potencial de producir una gran cantidad de compuestos. Aquellos que se producen son el resultado de estas enzimas específicas. La principal función del cuerpo celular es ejecutar el mantenimiento necesario para preservar el funcionamiento de la neurona (p. ej., convertir los nutrientes en energía).

Aquí se describe uno de los tipos más comunes de neurona (para una descripción de otros tipos, véase Toates, 2001). La parte del cuerpo celular que participa en la generación de un potencial de acción es el cono *axonal*: la neurona ejecuta una descarga cuando la acumulación de energía es mayor que el valor umbral del cono axonal. El cuerpo celular también es responsable de iniciar la producción de material celular (p. ej., vesículas; y mitocondria que convierte el oxígeno y glucosa en energía).

Dendritas

Las dendritas son estructuras similares a un árbol que con frecuencia tienen densas ramificaciones (dendritas: del griego para árbol). Son la parte “receptiva” de la célula: reci-

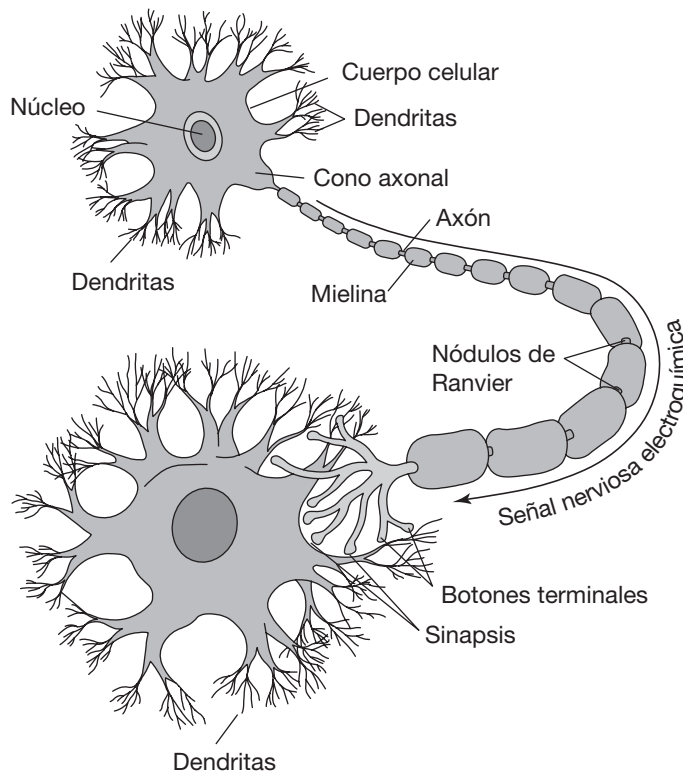


FIGURA 4.1

Diagrama esquemático de una neurona típica en el que se muestran los principales procesos implicados en la neurotransmisión.

ben la entrada de las señales de otras neuronas. El árbol dendrítico puede tener contacto hasta con otras 100 000 neuronas. La fuerza de la estimulación recibida por las dendritas se suma a través de dos procesos: *a) sumación espacial*, que puede sumar varias señales débiles que provienen de una población local de neuronas de contacto (es decir, pequeñas cantidades de neurotransmisores emitidos por varios botones terminales axonales) en una sola señal grande (esta activación simultánea se combina para enviar una señal fuerte al cono axonal) y *b) sumación temporal*, que puede convertir una serie de señales débiles y rápidas provenientes de una sola neurona (lo cual da por resultado la liberación sucesiva de un neurotransmisor a lo largo de un periodo: del orden de milisegundos) para producir una señal más grande. La acumulación de señales que ingresan a la neurona se transmite entonces al cuerpo celular (soma) y al cono axonal: luego la neurona emite una descarga o no. La apariencia gris del encéfalo es el resultado del denso conjunto de cuerpos celulares y dendritas.

La señal entrante viaja desde las dendritas (y también a veces desde el soma, que puede recibir directamente la entrada de señales) como un *potencial graduado* (es decir, su fuerza está en proporción con la activación a través de la estimulación de los neurotransmisores liberados al nivel presináptico): sólo es en el cono axonal que el potencial de acción asume sus características de todo o nada.

Axón

La estructura del axón es similar a un cable eléctrico; es posible que se extienda a una distancia muy larga (p. ej., desde la corteza cerebral a las regiones inferiores de la médula espinal) y que se divida en varias ramas. Lleva el potencial de acción que surge en el cono axonal hasta las terminaciones (*botones*).

Muchos axones están cubiertos por una vaina de tejido graso (es decir, la *vaina de mielina* que proporcionan los oligodendrocitos en SNC; y las células de Schwann cumplen con una función parecida en el SNP). Esta vaina satisface varias funciones. Primero, protege al axón de otras células, garantizando que la señal eléctrica no se disperse a las células circundantes y, segundo, sirve para aumentar la velocidad del potencial de acción (un axón desmielinizado requiere 100 veces el volumen de un axón mielinizado para conducir un potencial de acción a la misma velocidad). Ya que cuando menos 10% del volumen encefálico está compuesto de axones mielinizados, el encéfalo tendría que ser 10 veces más grande para funcionar sin mielina. Una pérdida de mielina tiene consecuencias profundas (p. ej. en la esclerosis múltiple). La vaina no es continua sino que forma varios segmentos alargados. Las brechas en la vaina se conocen como *nódulos de Ranvier*. Estas brechas permiten que entre y salte energía al axón para incrementar la velocidad de la señal eléctrica. La materia blanca del encéfalo está formada por fascículos de axones, cada uno cubierto de una vaina de mielina (cuya apariencia es la de una sustancia grasa de color blanco).

Los axones son vulnerables a lesiones cuando la masa encefálica se mueve como resultado de fuerzas de rotación (p. ej., cuando ocurre un golpe a la cabeza durante el deporte del boxeo). Es típico que los axones se distribuyan a través de varias capas de diferentes densidades en el encéfalo; ya que estas densidades se mueven a diferentes velocidades, la aceleración o desaceleración rápida crean un efecto deslizante en estas capas, lo cual conduce a la posibilidad de daño axonal (“daño cerebral”). Fuera del encéfalo, en la médula espinal, los axones son vulnerables a cortes y compresión; estos efectos pueden dar por resultado una parálisis (es decir, los axones no pueden viajar a sus metas musculares/glandulares y, por lo tanto, no pueden transmitir su mensaje).

Botones terminales

Los botones terminales son la parte “expresiva” de la neurona. Liberan sustancias químicas² (llamadas *neurotransmisores*) que fluyen dentro de la brecha entre neuronas (la *hendidura sináptica*) para hablar con las dendritas (y también a veces con el soma y axón) de las neuronas vecinas. Entonces la siguiente neurona transmite la señal a otras neuronas o a los órganos efectores.

Las neuronas son muy pequeñas; los cuerpos celulares varían de 5 a 100 micras de diámetro (1 micra = 1/1 000 milímetros; es decir, 1 000 micras es igual a 1 mm). Las dendritas tienen unos cuantos cientos de micras de longitud. En contraste, el axón puede ser excesivamente largo (p. ej., desde la cabeza hasta la base de la médula espinal y desde la médula espinal hasta los pies y manos).

Hendidura sináptica

Las neuronas se comunican entre sí a través de señales *intercelulares*. Este proceso se logra a través de la liberación de un neurotransmisor en la hendidura sináptica (brecha; “sinapsis” proviene del griego “syn” que significa juntos y “haptain” que significa asir); es decir, entre el botón terminal de la neurona transmisora (presináptica) y la neurona receptora (postsináptica) (este espacio extracelular es muy pequeño, 30 a 50 nanómetros). El neurotransmisor viaja a través de la brecha y “habla” con la célula vecina. En general, la neurona postsináptica “escucha”, pero a través de una variedad de medios farmacológicos puede lograrse que se vuelva sorda. Los neurotransmisores pueden tener efectos excitadores (es decir, aumentando la probabilidad de que la neurona postsináptica, receptora, emita una descarga) o efectos inhibidores (es decir, disminuye la probabilidad de que se dé esa descarga); también pueden tener efectos moduladores (es decir, al modificar el funcionamiento de la transmisión sináptica); estos efectos se ven más adelante.

Las características químicas y físicas de cada sinapsis determinan la fuerza y polaridad de la nueva señal entrante (el potencial eléctrico no cruza esta brecha, sólo el neurotransmisor liberado en los botones terminales). La naturaleza de la sinapsis es responsable de la gran flexibilidad del encéfalo, pero también es un punto muy vulnerable en el procesamiento neuronal de información. Por ejemplo, cambiar la sustancia química en la hendidura sináptica puede cambiar la naturaleza inhibidora o excitadora del mensaje químico. Los fármacos tienen importantes efectos en la producción y destrucción de estas sustancias químicas esenciales (véase más adelante). Las armas biológicas explotan la naturaleza de la sinapsis. El mortal gas nervioso *sarín* causa la muerte porque neutraliza otra sustancia, la *acetilcolinesterasa*, que normalmente regula al neurotransmisor *acetilcolina*: su efecto letal es resultado del hecho de que, como consecuencia de la acción química en la sinapsis, cuando las neuronas emiten descargas, siguen detonando una respuesta en las neuronas vecinas y ya no es posible controlar los músculos (lo cual resulta en asfixia).

Vesículas

Las terminales presinápticas contienen vesículas (“pequeñas vasijas”) llenas de moléculas químicas (es decir, neurotransmisores). Cuando el potencial de acción llega a los botones terminales, una señal química obliga a las vesículas a fundirse con la membrana presináptica de la célula y luego a romperse y derramar su neurotransmisor en la hendidura sináptica. Una vez que la vesícula libera su neurotransmisor, y si éste ocupa un número suficiente de receptores, entonces se activan las moléculas en la membrana postsináptica (figura 4.2).

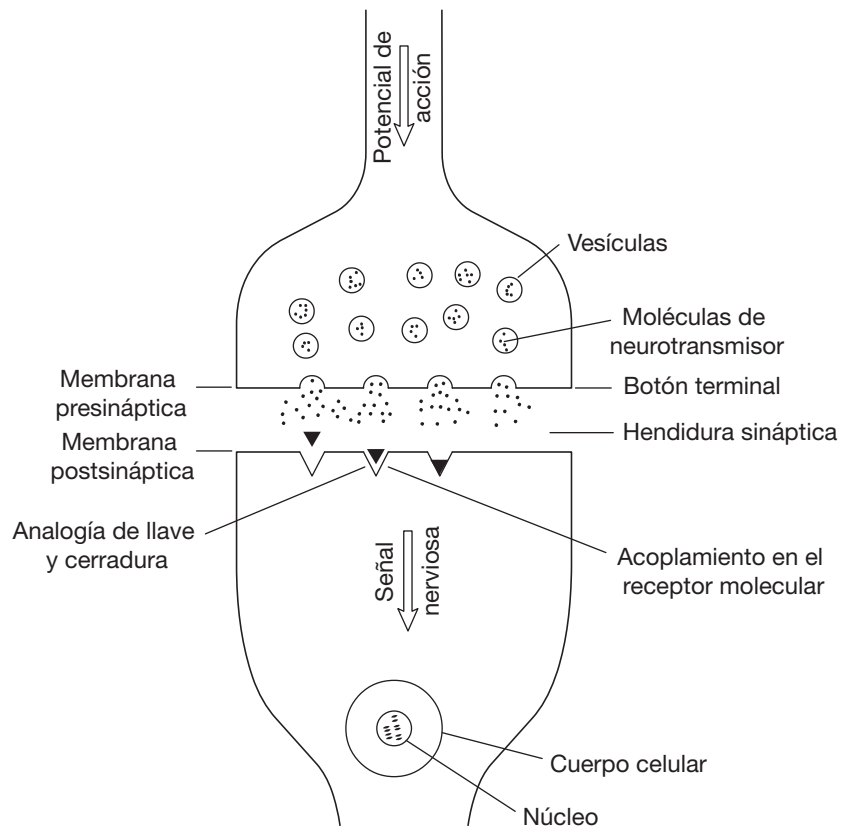


FIGURA 4.2

Vista esquemática del proceso de neurotransmisión. El almacenamiento de las moléculas de los neurotransmisores en las vesículas, su ruptura en la membrana presináptica, su liberación a la hendidura sináptica y la activación de los receptores en la membrana postsináptica, que conduce a las moléculas a ingresar a la célula postsináptica para producir ya sea una conducción nerviosa rápida o reducción de la velocidad de los procesos moleculares.

Los *autorreceptores* son receptores moleculares en la membrana presináptica que vigilan el número de moléculas de neurotransmisor liberadas a la hendidura sináptica; una vez detectada la cantidad de neurotransmisor, los autorreceptores disminuyen la tasa de síntesis de moléculas nuevas; asimismo pueden inhibir la liberación de más neurotransmisores y también pueden recuperar el exceso de moléculas neurotransmisoras en la hendidura sináptica; éste es un proceso llamado *recaptura* (algunos fármacos diseñados para mejorar el estado de ánimo también se denominan *inhibidores de la recaptura* porque permiten mayor disponibilidad de transmisor para la neurona postsináptica a través de bloquear la recuperación de neurotransmisor por parte de la neurona presináptica). La vesícula vuelve a formarse y se llena de neurotransmisor listo para liberarse de nuevo. Una segunda manera, aunque menos común, en que los neurotransmisores se eliminan de la hendidura sináptica es la *degradación enzimática*: los neurotransmisores se descomponen por medio de enzimas (sustancias químicas que estimulan o inhiben otras reacciones químicas). Por ejemplo, la acetilcolina es uno de los pocos neurotransmisores que utilizan degradación enzimática como el principal mecanismo para desactivar la sinapsis. Este neurotransmisor se descompone a través de la enzima *acetilcolinesterasa* (como se señaló antes, el gas sarín impide esta descomposición). Otros métodos de

eliminación del exceso de neurotransmisor en la hendidura sináptica son: *a) difusión*, donde el neurotransmisor se desliza de la hendidura sináptica y *b) remoción* por parte de la glía (astrocitos)



¿Cuáles son las ventajas funcionales de tener tantas neuronas en el encefalo?

Señalización intracelular

Las neuronas transmiten información dentro de la célula (es decir, desde las dendritas hasta los botones terminales) en la forma de impulsos electroquímicos; es decir, existe un componente eléctrico y otro químico. En conjunto, ambos componentes producen el impulso nervioso de la neurona. La interacción de estos procesos eléctricos y químicos es, quizá, el proceso neuronal menos fácil de comprender. En consecuencia, y en función de la claridad, consideremos cada uno por separado.

Impulso eléctrico

La información se transmite de las dendritas a los botones terminales en forma de señales eléctricas o impulsos. Dentro de la neurona existen dos formas principales de transmisión: *a) de las dendritas al cono axonal* y *b) del cono axonal al botón terminal*. Como se verá más adelante, la naturaleza de estas señales eléctricas es diferente.

Potencial de reposo (polarización)

Cuando la neurona está en reposo (es decir, no hay una descarga), existe una diferencia en el potencial eléctrico medido en el interior y exterior del axón. El interior del axón (y el resto de la neurona) tiene carga negativa; el exterior tiene una carga relativamente positiva. Este potencial de reposo es de aproximadamente -70 milivoltios. En este estado de reposo se dice que la membrana está *polarizada* (se ha comparado al interior y exterior del axón con los polos eléctricos negativo y positivo de una batería). Esta polarización se muestra en la figura 4.3.

Potencial de acción (despolarización)

Cuando la neurona típica se activa (es decir, cuando las dendritas están químicamente activadas por el neurotransmisor liberado por otra neurona) se pone en movimiento una secuencia de cambios eléctricos y químicos. Esta activación reduce la diferencia en potencial eléctrico a un lado y otro de la membrana del axón. Se requiere una fuerza crítica del potencial eléctrico (cerca de -55 milivoltios en el ser humano). Una vez que la fuerza del estímulo es suficiente —conocida como *umbral de respuesta*— ocurre la respuesta de todo o nada (que inicia en el cono axonal).

Ahora bien, cuando ocurre esta respuesta de todo o nada, en lugar de que el potencial eléctrico aumente gradualmente en proporción con la fuerza de la señal entrante (lo cual ocurre desde las dendritas hasta el cono axonal), disminuye de manera abrupta y el potencial del interior de la célula cambia ahora de una carga negativa a una positiva. Este destello nervioso tiene una duración muy breve (cerca de una milésima de segundo). Después la neurona regresa a su estado potencial de reposo. Esta ola de excitación eléctrica viaja por el axón, lo cual se logra a través de que cada segmento del axón excite al segmento contiguo; entonces ese segmento se despolariza, excita al siguiente y así sucesivamente hasta que el potencial de acción alcanza los botones terminales y se libera el neurotransmisor a la hendidura sináptica y todo el proceso comienza de nuevo en otras neuronas. La ola de despolarización viaja con rapidez (unos 50 metros por segundo).

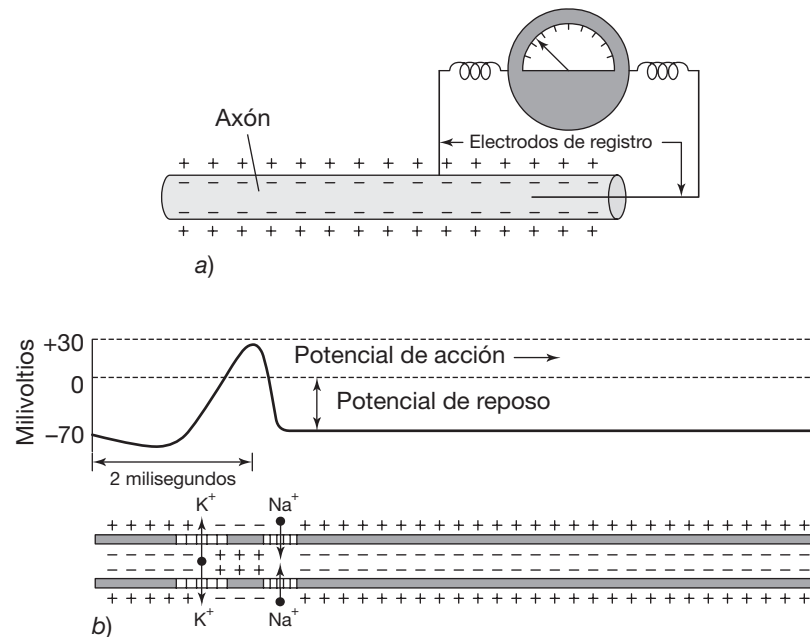


FIGURA 4.3

Voltímetro y potencial de acción. La señal eléctrica se puede medir colocando un electrodo dentro del axón y el otro en el exterior: esta diferencia es el voltaje a). La carga positiva o negativa del interior y exterior de la membrana cambian a medida que el potasio sale de la membrana y el sodio entra en ella: esto es responsable de la propagación del potencial de acción b).

Ley de todo o nada

El axón emite la descarga o no la emite dependiendo del umbral crítico de respuesta alcanzado. Este potencial de acción (despolarizado) no se ve afectado por la fuerza del estímulo por encima del umbral. Esta es la ley de todo o nada de los potenciales de acción: como ocurre con el interruptor digital en una computadora, suceden o no y, cuando ocurren, su velocidad y fuerza siempre son iguales. La ley de todo o nada implica que la señal entrante no proporciona la energía para un potencial de acción.

Sin embargo, la intensidad del estímulo tiene un efecto sobre la descarga de la neurona. Aunque no afecta la fortaleza de una respuesta, sí afecta la tasa de descarga. Esta es la *frecuencia del impulso* de la respuesta. Algunas neuronas pueden emitir descargas 1 000 veces por segundo. Además, diferentes neuronas tienen diversos umbrales de respuesta. De este modo, un sonido débil activa a un número relativamente pequeño de neuronas y, por lo tanto, se percibe como sonido débil; un sonido mucho más alto activa a una población más grande de neuronas y por ello se percibe como más fuerte. En este sentido, la intensidad del estímulo conduce a una mayor actividad en las poblaciones de neuronas y por tanto se experimenta al nivel psicológico como de mayor intensidad. Algunas neuronas tienen umbrales de respuesta muy bajos. Por ejemplo, es probable que las neuronas responsables de procesar los estímulos innatos asociados con temor (p. ej., serpientes) sean especialmente activas incluso cuando la energía física proveniente del objeto temido no sea más fuerte que aquella que proviene de una taza de té. Este ejemplo muestra la importancia de las neuronas que participan en la evaluación cognoscitiva de los estímulos definidos en términos puramente físicos.

Propagación química del impulso eléctrico

Hasta este punto se ha mostrado que los cambios de potencial eléctrico como el potencial de acción se propagan por el axón hasta los botones terminales. ¿Pero cómo se logra esta propagación? Una interacción de factores tanto eléctricos como químicos nos explica este efecto.

La membrana neuronal es porosa, lo cual permite que algunas sustancias químicas entren y salgan de la célula mientras que detienen el paso de otras (llamado técnicamente “permeabilidad selectiva”). Este efecto se logra a través de moléculas de proteína incrustadas en la membrana neuronal, lo cual funciona como canales para los llamados “iones”. Muchas moléculas tienen una carga eléctrica positiva o negativa: éstos son los iones.³ Ahora bien, algunos canales iónicos siempre están abiertos, y otros se abren sólo cuando se les activa. Algunas sustancias químicas dentro de la membrana neuronal (intracelular) y otras fuera de la membrana en el líquido extracelular que rodea a la célula tienen carga eléctrica. Específicamente, los iones de potasio (K^+) son más comunes dentro de la célula y los iones de sodio (Na^+) son más comunes fuera de la célula. (K proviene del nombre en latín para el potasio, *kalium*, mientras que Na proviene del latín *natrium*). El efecto de esta diferencia de concentraciones es un interior con carga negativa y un exterior con carga positiva.

Ahora bien, durante el potencial de reposo existe una concentración más alta de iones de sodio con carga positiva (Na^+) fuera de la neurona. Esta diferencia es el resultado de la acción de una bomba que transporta activamente *a*) los iones de sodio fuera de la célula (*bomba de sodio*) y *b*) los iones de potasio dentro de la célula (*bomba de potasio*) en una proporción de 3 sodios por 2 potasios, es decir, para que entren 2 K se tienen que expulsar forzosamente 3 Na (los efectos conjuntos de estas dos bombas separadas se conoce a veces como *bomba sodio-potasio*). Esta diferencia en proporción en las partículas con carga eléctrica da lugar a la diferencia de voltaje (potencial) de -70 milivoltios entre un lado y otro de la membrana: esta carga ocurre debido a que las moléculas con carga negativa dentro de la membrana atraen a las moléculas con carga positiva del exterior (la membrana mantiene fuera a estas últimas). Esta diferencia eléctrica proporciona la fuente de la energía eléctrica necesaria para que ocurra el potencial de acción. Pero, ¿qué sucede cuando las dendritas de la neurona se excitan?

Además de estas bombas de sodio-potasio, que funcionan durante el potencial de reposo, la membrana de la neurona también tiene compuertas especiales para los iones de sodio que se abren cuando reciben un potencial eléctrico con un voltaje crítico; las compuertas para los iones de potasio actúan con mucha mayor lentitud. Estas compuertas para los iones generalmente están cerradas a los iones de sodio, que de otra manera ingresarían en grandes cantidades dentro de la célula. Cuando la neurona se excita y el estímulo entrante llega al umbral crítico, se abren estas compuertas y los iones de sodio entran en gran cantidad, produciendo un exceso de partículas con carga positiva dentro de la neurona. Esto da lugar al potencial positivo dentro de la membrana (es decir, una diferencia breve de potencial de $+30$ milivoltios). Poco después, estas compuertas iónicas se cierran y otros iones con carga positiva (potasio, K^+) salen como resultado de su propio gradiente de concentración y, de nuevo, el potencial regresa a su estado de reposo. En este momento la neurona está lista de nuevo a emitir una descarga si se recibe una señal suficientemente fuerte en las dendritas y el cuerpo celular. De hecho, cuando la neurona regresa a un estado de reposo, la carga eléctrica a través de la membrana rebasa el potencial de reposo de -70 milivoltios porque los canales de potasio permanecen abiertos demasiado tiempo, lo cual se conoce como *hiperpolarización*; éste es un diseño imperfecto de acción de la neurona. De este modo, los canales de iones de sodio, que actúan más rápido, comienzan el potencial de acción y los canales de potasio, con acción

más lenta, lo detienen. Al terminar, los canales iónicos se cierran y el axón regresa a su potencial de reposo de -70 milivoltios.

El potencial de acción viaja por el axón debido a lo siguiente. La membrana celular tiene las llamadas “propiedades de cable”. Una pequeña corriente eléctrica fluye por la membrana justo adelante del potencial de acción; esta pequeña corriente es suficiente para causar que los canales de sodio, eléctricamente sensibles, se abran y con ello inicia la siguiente fase de la ola del potencial de acción. En las neuronas sin vaina de mielina, este proceso es bastante lento porque tiene que activarse cada parte de la membrana (a un máximo de 2 metros por segundo). En una neurona mielinizada, esta velocidad máxima aumenta a algo más cercano a 120 metros por segundo. Este aumento en velocidad se logra porque ahora el potencial de acción sólo tiene que saltar las brechas entre las vainas de mielina (nódulos de Ranvier) y no recorrer todo el axón. La vaina de mielina detiene el flujo de iones en las regiones cubiertas del axón y, mediante este proceso, el flujo de corriente no se detiene con tanta facilidad (como ocurre al envolver con cinta una manguera que tiene hoyos, lo cual permite que el agua fluya a mayor velocidad). Por tanto, el potencial de acción “salta” de un nódulo de Ranvier al siguiente (lo cual se conoce en términos técnicos como “conducción saltatoria”, del latín *saltare*, brincar).

Compuertas iónicas y vesículas

Las compuertas iónicas también participan en la liberación de vesículas de los botones terminales. Una vez que el potencial de acción alcanza la terminal presináptica, se activa un tercer tipo de canal iónico (es decir, el canal iónico de calcio con doble carga positiva, Ca^{2+} ; los canales iónicos de sodio y potasio en los axones constituyen los primeros dos tipos). Ca^{2+} se precipita dentro de la terminal presináptica, provocando que las vesículas se fundan con la membrana presináptica y se libere el neurotransmisor dentro de la hendidura sináptica. En la neurona postsináptica se activan moléculas receptoras especializadas; esta activación abre o cierra las compuertas iónicas en la membrana, dependiendo de si los efectos son excitatorios o inhibitorios. Estas compuertas iónicas mandan la señal graduada de las dendritas al cono axonal, donde entonces se presenta o no un subsiguiente potencial de acción.



PREGÚNTESE

¿Cuál es la importancia del potencial graduado en la señalización intracelular?

Señalización intercelular

La comunicación *entre* neuronas ocurre en general a través de la liberación de sustancias (es decir, neurotransmisores) que salen de los botones terminales de la neurona “transmisora”, cruzan la brecha entre neuronas (es decir, hendidura sináptica) y se depositan en los receptores de las dendritas en las neuronas “receptoras”.

Potenciales postsinápticos excitatorios e inhibitorios

Antes de entrar en detalle en el tema de la neurotransmisión, debe indicarse una característica general de los neurotransmisores: éstos *excitan* o *inhiben* la actividad neuronal en la neurona postsináptica. Como se puede ver, la excitación e inhibición son una función *a)* del tipo de neurotransmisor y *b)* del tipo de receptor (es posible que un solo neurotransmisor active varios receptores diferentes).

Los neurotransmisores postsinápticos excitatorios abren los canales químicamente sensibles a los iones de Na^+ y K^+ , que tienen carga positiva, y esto conduce al movimiento simultáneo de iones Na^+ dentro de la neurona y de iones K^+ fuera de ella (esencial-

mente del mismo modo que el intercambio que ocurre durante un potencial de acción). Como ocurre con la transmisión en el axón, debido a que una mayor cantidad de Na^+ entra a la neurona en comparación con la cantidad de K^+ que sale de ella, se produce una señal electroquímica, con lo que el potencial de membrana se hace más positivo (es decir, el potencial postsináptico excitatorio; PPSE). En contraste, el potencial postsináptico inhibitorio (PPSI) ocurre como resultado de transmisores inhibitorios que abren los canales químicamente sensibles a dos tipos de iones: uno positivo (K^+) y otro negativo (cloro, Cl^-): este proceso provoca el movimiento simultáneo de iones con carga positiva (K^+) fuera de la neurona y de iones con carga negativa (Cl^-) dentro de la neurona. Como resultado de este intercambio, el interior de la neurona tiene mayor carga negativa y, por lo tanto, disminuye su probabilidad de descarga (es decir, la célula se vuelve más polarizada). De este modo, la probabilidad de que una neurona emita una descarga está determinada por la suma algebraica de PPSE y PPSI. Los PPSI cumplen funciones muy importantes en la regulación de las funciones psicológicas. Por ejemplo, para que un circuito neuronal trabaje de manera eficiente quizá sea necesario inhibir la acción de otros circuitos que es posible que tengan efectos opuestos. Como ya podrá haber imaginado, los procesos electroquímicos que en sí están implicados en la transmisión neuronal son mucho más complejos de lo que sugiere esta simple explicación.

Señales de inicio rápido vs. señales de inicio lento

No todos los neurotransmisores conducen al mismo tipo de señal postsináptica. Es necesario comparar aquellos neurotransmisores que provocan un inicio rápido con aquellos que provocan un inicio lento. Las señales de inicio rápido comienzan un potencial de acción, milésimas de segundo después de que el neurotransmisor ha ocupado al receptor. Los neurotransmisores *glutamato* (una de las principales sustancias excitatorias) y *ácido gama-aminobutírico* (GABA: una de las principales sustancias inhibitorias) tienen una acción de inicio rápido. Los neurotransmisores con propiedades de inicio rápido funcionan al activar las compuertas iónicas en la membrana postsináptica (como se describió antes).

En contraste, algunos neurotransmisores utilizan señalización de inicio lento y estos efectos pueden ir desde cientos de milésimas de segundo a varios segundos. A menudo, estos neurotransmisores se conocen como *neuromoduladores* (véase más adelante). Estas señalizaciones tienen un efecto de mayor duración en la excitabilidad postsináptica y tienen la capacidad de influir la acción de otros neurotransmisores; establecen el tono general de la excitabilidad de la neurona. Sin embargo, los efectos de los neurotransmisores de inicio lento no se limitan a funciones de neuromodulación: también pueden afectar directamente la membrana postsináptica. Es posible que estos neurotransmisores requieran segundos para ejercer sus efectos, pero son capaces de provocar una cascada bioquímica que puede tener una duración de días. Los neurotransmisores de inicio lento entran en la clase conocida como monoaminas (p. ej., norepinefrina y serotonina) y neuropéptidos (estos neurotransmisores se tratan más adelante).

Subtipos de receptores

Un neurotransmisor específico no se enlaza sólo con un tipo de molécula receptora. De hecho, la mayoría de los neurotransmisores se enlazan con más de un tipo de receptor y existe una variedad de subtipos de receptores para la mayoría de los neurotransmisores. Esta variedad de receptores tiene la función de permitir que un solo neurotransmisor tenga muchos efectos diferentes: los efectos intracelulares de un neurotransmisor están

determinados por las propiedades de la molécula receptora. Para la mayoría de los neurotransmisores ya se han identificado y caracterizado (es decir, descrito) varios subtipos de receptores. A menudo se utiliza la analogía de llave y cerradura para describir la compleja relación neurotransmisor-receptor (véase adelante); pero de manera más precisa puede decirse que la mayoría de los neurotransmisores funcionan como llaves maestras que pueden abrir diferentes tipos de receptores.

Interacciones alostéricas

Para comprender completamente el proceso de neurotransmisión, es necesario conocer un poco acerca de la *interacción* entre los diferentes tipos de receptores: con frecuencia, los neurotransmisores no influyen la membrana postsináptica de manera aislada. Ya se ha mostrado la manera en que muchos neurotransmisores de inicio lento sirven para modular los efectos de los neurotransmisores de inicio rápido (es decir, *modulan* la actividad rápida). Otra manera en que los neurotransmisores trabajan en conjunto es a través de las interacciones alostéricas: éstas se refieren a los efectos conjuntos de diferentes tipos de receptor (con frecuencia un receptor modula la acción de otro). En ocasiones, es posible que los sitios de enlace receptor que interactúan estén localizados en la misma molécula receptora; en otros casos, los sitios de enlace quizás estén en receptores adyacentes: de una clase diferente.

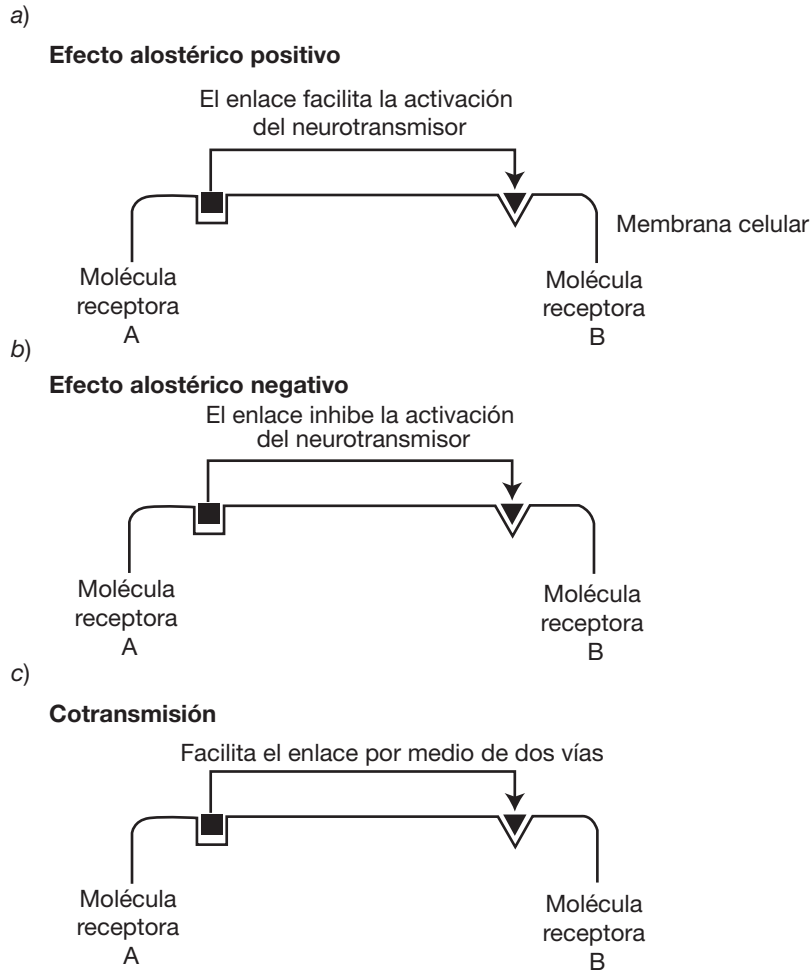
Las interacciones alostéricas pueden estimular o retrasar la neurotransmisión. En el caso de una interacción alostérica positiva, el efecto de activación de un tipo de receptor facilita la activación de un tipo diferente de receptor; una interacción alostérica negativa se refiere al efecto inhibitorio de un tipo de receptor sobre la activación de un tipo de receptor diferente. Si no hay enlace en el receptor primario, entonces el receptor alostérico no tiene efecto; por lo tanto, la función del receptor alostérico es modular los efectos del receptor primario. La interacción alostérica es un concepto importante debido a que numerosos fármacos, incluyendo benzodiazepinas, barbitúricos y anticonvulsivantes, están mediados por las interacciones alostéricas positivas en sitios moleculares alrededor del receptor GABA y el canal de cloro (figura 4.4).

La modulación alostérica negativa se observa en el caso de los antidepresivos; éstos actúan como inhibidores de la recaptura del neurotransmisor para la norepinefrina y serotonina. Poco después de que la norepinefrina y serotonina se enlazan con sus sitios receptores, normalmente se transportan de regreso a la neurona presináptica. Los inhibidores de la recaptación se enlazan con un sitio alostérico cercano al transportador del neurotransmisor, con el efecto de que el neurotransmisor en la sinapsis ya no puede enlazarse en ese sitio; el efecto final es un bloqueo de la recaptación sináptica del neurotransmisor y, por lo tanto, una mayor cantidad de la molécula permanece en la hendidura sináptica para estimular a la membrana postsináptica.

Una variación de las interacciones alostéricas es la *cotransmisión*: este proceso se refiere a los efectos *aditivos* de dos transmisores en el mismo receptor. Sin embargo, a diferencia de las interacciones alostéricas, no es necesario que un transmisor esté presente para que el otro active al receptor. A veces, esta cotransmisión implica una monoamina junto con un neuropéptido. Por tanto, la neurona tiene una “polifarmacia” propia (Stahl, 2000). Es posible que, para ser eficaces, los fármacos necesiten tener por objetivo más de un neurotransmisor.

Reexaminación de células de soporte (glía)

Como se mostró en el capítulo 3, la función de la glía tiende a colocarla en un papel subordinado con respecto a la neurona. Sin embargo, algunas investigaciones han sugerido

**FIGURA 4.4**

Ejemplos de interacciones alostéricas. En algunos complejos formados por receptores, la activación de un tipo de receptor (A) tiene el poder de influir la sensibilidad de un segundo tipo de receptor (B). a) En el caso de un efecto alostérico positivo, el enlace del neurotransmisor en A facilita la operación del tipo de receptor B. b) En el caso del efecto alostérico negativo, el enlace con A inhibe la operación de B. En otros complejos formados de receptores, la activación de un tipo de receptor facilita la operación del otro receptor. c) La cotransmisión no se refiere a los efectos alostéricos sino a los efectos aditivos del enlace.

que la glía quizá sea más importante para la neurotransmisión de lo que típicamente se había pensado.

Araque y colaboradores (1999) resumen los hallazgos que sugieren que las células de la glía participan en la regulación de la transmisión sináptica y proponen una teoría tripartita de la transmisión sináptica que afirma que, además de los efectos presinápticos y postsinápticos, las células de la glía cumplen con un tercer papel en la regulación de neurotransmisores. Como se vio en el capítulo 3, el cerebro de Albert Einstein se distinguía en cuanto al número de células gliales presentes. Es posible que los astrocitos sean de importancia particular para la neurotransmisión. Como señalan Araque y colaboradores (1999), “los astrocitos... al igual que las células de Schwann... muestran liberación de glutamato dependiente de Ca^{2+} ” (p. 209). Se sabe que esta liberación afecta los procesos de Ca^{2+} dentro de la neurona (véase antes) y también es posible que afecte la transmisión



PREGÚNTASE

¿Cuáles son las ventajas funcionales de tener muchos tipos diferentes de neurotransmisores y receptores?

sináptica (aunque se sabe que “escuchan” la transmisión neuronal, aún no se sabe si “responden”). Ésta es una nueva y emocionante área de investigación neural que comienza a plantear nuevas preguntas sobre la transmisión neural.

Neurotransmisores

Los neurotransmisores son sustancias químicas (moléculas) que al ser liberadas de la membrana presináptica atraviesan la hendidura sináptica y estimulan las moléculas receptoras postsinápticas. Se considera que existen cuando menos 100 neurotransmisores en el SNC. La acción de los neurotransmisores en las moléculas receptoras de la membrana postsináptica se ha comparado con una cerradura y una llave; recordemos, sin embargo, debido a que existen diferentes subtipos de receptor, a menudo los neurotransmisores sirven como llaves maestras (en contraste, es posible que los fármacos activen sólo un subtipo de receptor). Esta analogía subraya el hecho de que las moléculas de transmisor (es decir, la llave) sólo pueden afectar la membrana postsináptica si su forma encaja en el molde (es decir, la cerradura) de la molécula receptora.

Además de este concepto de ajuste de llave-cerradura, para poder ejercer efectos excitatorios o inhibitorios, la llave debe ser capaz de dar vuelta en la cerradura. Puede considerar este proceso de la misma manera que ocurre con el funcionamiento de la llave para la puerta principal de su casa: la llave debe encajar en la cerradura, pero usted debe girarla para activar el mecanismo y abrir la puerta. Si se rompe la llave dentro de la cerradura, entonces no podrá utilizar otra llave para abrir la puerta. Esta analogía será importante cuando analicemos los fármacos que realizan este mismo propósito: es decir, bloquear las moléculas receptoras postsinápticas para impedir que los neurotransmisores activen la célula postsináptica.

Los neurotransmisores se descubrieron a principios de la década de 1920. En un experimento clásico se utilizaron dos corazones de rana. Un corazón seguía conectado al nervio vago (que ejerce control sobre el latido cardíaco) y se colocó en solución salina en una cámara; esta cámara se conectó con una segunda cámara, que contenía un segundo corazón que no estaba conectado al nervio vago. La estimulación eléctrica del nervio vago hizo más lento al primer corazón y también, de manera crucial, aminoró el ritmo del segundo corazón. Esta observación llevó a la conclusión de que el nervio vago liberaba una sustancia química que había viajado a través de la solución salina para activar al segundo corazón. El científico austriaco Otto Loewi, que llevó a cabo este experimento inicial en 1921, bautizó a esta sustancia como “Vagusstoff”, que ahora se conoce por su nombre común, acetilcolina (véase más adelante); por este descubrimiento ganó el Premio Nóbel en 1936. Loewi (1953) volvió a narrar cómo se le ocurrió la idea para este experimento:

La noche del sábado de Pascua de 1921, desperté, encendí la luz e hice unas cuantas anotaciones en un pequeño trozo de papel. Después me dormí de nuevo. A las seis de la mañana se me ocurrió que durante la noche había escrito algo de suma importancia, pero no pude descifrar los garabatos. Ese domingo fue el día más desesperante de toda mi vida científica. Sin embargo, durante la noche desperté de nuevo, a las tres de la mañana y recordé qué era. Esta vez no tomé ningún riesgo; me levanté de inmediato, fui al laboratorio, hice el experimento con el corazón de rana que describí antes y, para las cinco de la mañana, estaba probada de manera concluyente la transmisión química del impulso nervioso.

¿Qué hace que una sustancia química sea un neurotransmisor? Existen muchos químicos en el cerebro que no sirven como neurotransmisores. Hay varios criterios que se

utilizan para identificar a una sustancia como neurotransmisor: *a*) debe ser producida en la neurona; *b*) cuando se estimula una neurona, debe liberar la sustancia; *c*) cuando se libera la sustancia, debe actuar sobre los receptores postsinápticos para causar un efecto; *d*) después de la liberación, debe inactivarse a través de varios procesos (p. ej., recaptación) y *e*) cuando la sustancia se aplica experimentalmente al receptor postsináptico, debería tener el mismo efecto que cuando ha sido liberada por la neurona.

Liberación de neurotransmisores: el tamaño importa

Los neurotransmisores son moléculas complejas. Una de sus características importantes es su tamaño: algunas son pequeñas y otras son grandes. Existen moléculas pequeñas de diversos tipos, pero las moléculas grandes se denominan *péptidos* (o *neuropéptidos*, que son cadenas de 10 o menos aminoácidos; es decir, proteínas cortas; véase capítulo 2).

El proceso de liberación del neurotransmisor (llamado *exocitosis*) difiere para las moléculas pequeñas y grandes de neurotransmisor. En reposo, las vesículas que contienen neurotransmisores con una molécula pequeña están cerca de la membrana presináptica, que es rica en canales de calcio. Cuando un potencial de acción alcanza los botones terminales, los canales de calcio activados por el voltaje se abren y los iones de Ca^{2+} entran al botón: esto provoca que las vesículas se fundan con la membrana presináptica y que entonces derramen su contenido a la hendidura sináptica.

Sin embargo, la exocitosis de los neurotransmisores con molécula pequeña difieren de manera importante con respecto a lo que ocurre con los neurotransmisores de molécula grande (neuropéptidos): los primeros se liberan típicamente en un pulso cada vez que un potencial de acción desencadena un influjo momentáneo de iones de Ca^{2+} , pero en el caso de los neuropéptidos son moléculas grandes, es típico que se liberen de manera gradual en respuesta a los incrementos en el nivel de iones de Ca^{2+} intracelulares.

Receptores ionotrópicos y metabotrópicos

Profundicemos ahora en nuestra comprensión de cómo funcionan los receptores. Las moléculas de los neurotransmisores que se enlazan con un receptor postsináptico pueden tener uno de dos efectos: *a*) los *receptores ionotrópicos* son receptores asociados con canales iónicos activados por un neurotransmisor (como se describió antes); *b*) los *receptores metabotrópicos* son proteínas asociadas con *proteínas de señal* y *proteínas G*. Estos dos procesos se relacionan con la velocidad y consecuencias de la activación del neurotransmisor.

En el caso de un receptor ionotrópico, una vez que el neurotransmisor ha ocupado el receptor postsináptico, los canales iónicos se abren de inmediato y esto produce el potencial postsináptico clásico. Sin embargo, en el caso de los receptores metabotrópicos, sus acciones se desarrollan con mayor lentitud, tienen mayor duración y son más difusas. De hecho, existen muchos tipos diferentes de receptores metabotrópicos, pero cada uno se vincula con una proteína de señal que cruza la membrana postsináptica una y otra vez. La acción de los receptores metabotrópicos es de dos clases: *a*) es posible que una proteína G recorra la membrana y se enlace con un canal iónico cercano y produzca un PPSE o un PPSI, o *b*) quizá desencadene la síntesis de un *segundo mensajero* (siendo el primero el neurotransmisor en sí); este segundo mensajero recorre el citoplasma de la célula y, entre otras acciones (p. ej., causar actividades metabólicas), ingresa en el núcleo del soma y se enlaza con el ADN, lo cual produce la expresión del gen. Estas dos rutas de acción muestran cómo funcionan los efectos de los neurotransmisores de inicio rápido y de inicio lento.

Dos segundos mensajeros importantes son el *monofosfato cíclico de adenosina* (AMPc) y *fosfatidil inositol* (PI). El AMPc interactúa con importantes enzimas reguladoras llamadas *proteínas cinasas*, que al activarse estimulan los factores de transcripción en el núcleo de la célula (un proceso que se conoce como *fosforilación*).

Los neurotransmisores de molécula pequeña (p. ej., serotonina) tienden a activar ya sea a los receptores ionotrópicos o los metabotrópicos que actúan directamente sobre los canales iónicos; pero los neurotransmisores de molécula grande (es decir, neuropéptidos) tienden a funcionar a través de receptores metabotrópicos que producen un mensajero secundario. De este modo, la función de los neurotransmisores de molécula pequeña parece ser la transmisión de señales excitatorias o inhibitorias rápidas y breves, en tanto que la función de los neurotransmisores neuropéptidos parece ser la transmisión de señales lentas, difusas y de larga duración.

Tipos de neurotransmisores

Aquí se detallan los diversos tipos de moléculas neurotransmisoras encontradas en el sistema nervioso. Existen cuatro clases de neurotransmisores de molécula pequeña: *a*) aminoácidos; *b*) monoaminas; *c*) gases solubles y *d*) acetilcolina; y una clase de neurotransmisor de molécula grande: los *neuropéptidos*. Aunque la mayoría de los neurotransmisores producen ya sea excitación o inhibición, unos cuantos pueden producir cualquiera de ambos efectos dependiendo del subtipo específico de receptor activado.

Aminoácidos

Los receptores de acción más rápida son sensibles a los aminoácidos. Como se discutió en el capítulo 2, los aminoácidos son los elementos fundamentales de las proteínas. Existen cuatro aminoácidos neurotransmisores principales: glutamato, aspartato, glicina y ácido gama-aminobutírico (GABA). Los primeros tres aminoácidos se encuentran en los alimentos: el GABA se sintetiza a través de una simple modificación del glutamato. Este último es el neurotransmisor excitatorio más común en el SNC de los mamíferos y actúa a través de abrir los canales iónicos. GABA es el neurotransmisor inhibitorio más común y actúa cerrando los canales iónicos. Es probable que estos dos neurotransmisores sean los más importantes en el sistema nervioso central: se les encuentra en todo el encéfalo y son responsables de los potenciales excitatorio e inhibitorio. Se les encuentra incluso en los animales más simples, lo cual sugiere que evolucionaron antes que otros neurotransmisores.

Monoaminas

Las monoaminas, que forman otra clase de neurotransmisores de molécula pequeña, se sintetizan a partir de un solo aminoácido. Son un poco más grandes que los aminoácidos y sus acciones tienden a tener mayor duración y son más difusas. Estos neurotransmisores se encuentran principalmente en neuronas cuyos cuerpos celulares se localizan en el tallo cerebral. Los cuatro principales neurotransmisores de monoamina son dopamina, norepinefrina, epinefrina y serotonina.

Las monoaminas se dividen en dos grupos: *catecolaminas* e *indolaminas*. La dopamina, norepinefrina y epinefrina son catecolaminas, en tanto que la serotonina (también llamada 5-hidroxitriptamina, 5-HT) es una indolamina. Las neuronas que liberan norepinefrina se denominan *noradrenérgicas*; aquellas que liberan epinefrina se llaman *adrenérgicas* (epinefrina y norepinefrina, que también se conocen como adrenalina y noradrenalina, respectivamente).

Las células que liberan norepinefrina se concentran en el *locus ceruleus*, que interviene en la excitación general. El número de neuronas es pequeño pero ejerce una influencia generalizada porque sus terminales “bañan” grupos de neuronas en lugar de liberarse en sinapsis específicas.

La dopamina (DA) participa en los procesos emocionales y cognoscitivos, incluyendo las áreas cerebrales que regulan el placer; está muy extendida en el sistema límbico, que incluye el cuerpo calloso, hipocampo y amígdala. En los cerebros de esquizofrénicos (evaluados *post mortem*) se han encontrado niveles patológicamente elevados de dopamina y de receptores de dopamina y los fármacos que se emplean para reducir los síntomas de esta enfermedad, como clorpromazina y haloperidol, se enlazan con los receptores de dopamina y bloquean sus efectos. Las anfetaminas, que son fármacos que actúan liberando dopamina, puede exagerar los síntomas existentes y se ha sabido que puede dar lugar a una franca psicosis; además, los voluntarios normales que han recibido anfetamina tienen un desempeño en tareas cognoscitivas que es similar al de los pacientes con esquizofrenia (para un análisis de esta literatura, véase el capítulo 16).

Gases solubles

Otra clase de neurotransmisores de molécula pequeña son los gases solubles, en especial el óxido nítrico y el monóxido de carbono. Estos gases no ejercen efectos como los de otros neurotransmisores. Atraviesan fácilmente las membranas celulares porque son solubles en lípidos (grasas) y una vez dentro de la membrana postsináptica, estimulan la producción de un segundo mensajero (estos gases son difíciles de estudiar porque existen sólo durante unos cuantos segundos). Es posible que el óxido nítrico en particular cumpla con un importante papel al facilitar la transmisión retrógrada; es decir, al proporcionar señales de retroalimentación de la membrana postsináptica a la membrana presináptica. A diferencia de otros neurotransmisores, no se les almacena en las vesículas sinápticas.

Acetilcolina

La acetilcolina (AC) es otro neurotransmisor de molécula pequeña. Es el neurotransmisor en las uniones neuromusculares que se encuentra en muchas de las sinapsis del SNA y en las sinapsis de diversos sitios del SNC. Las neuronas que liberan AC se conocen como *colinérgicas*.

Neuropéptidos

Se han identificado 50 o más neuropéptidos. Estos neurotransmisores de molécula grande incluyen las endorfinas (*morfina endógenas*), que son opioides (es decir, moléculas similares al opio). Se sospechó inicialmente de las endorfinas cuando se descubrió que varios opiáceos (fármacos como el opio, la morfina y la heroína) se enlazan con los receptores en el cerebro; se concluyó que no podría haber receptores en el cerebro para sustancias que el cuerpo mismo no produce. Ahora se sabe que existen diferentes tipos de endorfinas y subtipos de receptores. Las endorfinas activan los sistemas neurológicos que producen analgesia y que median la experiencia de placer. Es frecuente que a los neuropéptidos se les llame neuromoduladores; sin embargo, no todos los neuropéptidos son neuromoduladores.

A diferencia de otros neurotransmisores, los neuropéptidos no se sintetizan cerca de los botones terminales sino en el cuerpo celular en sí, donde se localiza la maquinaria molecular de ADN-ARN. La síntesis de un neuropéptido específico comienza con el

gen pre-propéptido en el núcleo y este gen se transcribe dentro del ARN primario para la fabricación de esta proteína. El pre-propéptido se transporta a la terminal axonal, donde una enzima lo convierte en un neuropéptido que está listo para ser liberado y actuar como neurotransmisor. Otra característica única de los neuropéptidos es la relativa ausencia de la recaptura de la hendidura sináptica, que encaja también con su presunto papel como neuromodulador.

Neuromoduladores

Éstas son moléculas que no necesitan estimular directamente el receptor postsináptico; en lugar de ello, sirven para ajustar la sensibilidad de la población de células a la señal excitatoria o inhibitoria de los neurotransmisores de acción rápida. En otras palabras, no parecen tener efectos *directos* sobre las acciones excitatorias o inhibitorias; parecen ejercer efectos *indirectos* sobre el ambiente de las poblaciones de neuronas. Podría decirse que el neuromodulador *baña* las poblaciones de neuronas. Los neuromoduladores representan un papel importante en la regulación de las funciones psicológicas.



PREGÚNTASE

¿Qué papeles representan los genes en la comunicación entre una neurona y otra?

Psicofarmacología de la enfermedad

Con nuestro conocimiento recién adquirido de la información relacionada con la neurotransmisión, volvamos ahora a los procesos neuronales implicados en el neurodesarrollo y en el desarrollo de los procesos patológicos (para una excelente sinopsis de esta compleja literatura, véase Stahl, 2000).

Neurodesarrollo

Se sospecha que muchos trastornos tienen un origen relacionado con el neurodesarrollo. Existe una larga y tortuosa ruta de las células madre encontradas en la superficie del tubo neural del embrión al encéfalo maduro, plenamente desarrollado y en completo funcionamiento (es decir, *neurogénesis*). Las neuronas deben migrar al lugar correcto del encéfalo y después tienen que formar conexiones funcionales utilizando las células de sostén (glía) como guías; deben ser sensibles a los factores neurotróficos de crecimiento; es necesario que se formen conexiones entre neuronas (*sinaptogénesis*); debe haber una poda de neuronas para que la neurotransmisión sea más eficiente; es necesario que las neuronas y células de sostén se mantengan; y toda la maquinaria celular y molecular sumamente compleja de las neuronas debe operar de manera apropiada. En cada etapa, los efectos genéticos pueden comprometer la integridad mental (p. ej., en el síndrome de Down; Arai *et al.*, 2002).

Es posible que cualquier anomalía en la trayectoria del desarrollo comprometa gravemente la integridad del encéfalo y puede ser la base de los padecimientos neurológicos y psiquiátricos. La epilepsia y el retraso mental son sólo dos clases de trastornos que son producto de problemas en el neurodesarrollo; otros trastornos más sutiles también se producen en esta etapa del desarrollo, incluyendo el amplio rango de incapacidades específicas para el aprendizaje (p. ej., dislexia). El ambiente fetal es especialmente sensible: la exposición a toxinas, alcohol, radiación e infección puede comprometer el estado del feto en crecimiento (p. ej., Pearce, 2003) y existe también evidencia de que la exposición a desastres naturales en el ambiente (p. ej., terremotos) puede conducir a problemas psiquiátricos en una etapa posterior de la vida. Es posible que varios factores intervengan en estos efectos, en especial durante el segundo trimestre: infección, des-

nutrición, influencias hormonales inducidas por estrés o traumatismo físico (para una reseña, véase Koenig, Kirkpatrick y Lee, 2002; Wong y Van Tol, 2003).

Como señalaron Koenig, Kirkpatrick y Lee (2002), es posible que un mecanismo común sea una respuesta de estrés durante un periodo restringido de la gestación que quizás interactúe con una predisposición genética específica, ejemplo de una interacción entre genes y ambiente (véase capítulo 13) para producir la esquizofrenia. Los resultados obtenidos de animales expuestos a estrés prenatal apoyan la hipótesis de que la exposición a niveles elevados de glucocorticoides, otros componentes de la respuesta de estrés, o ambos, aumentan este riesgo. Esta hipótesis se ha visto sustentada por los casos de pacientes psicóticos cuyas madres fueron expuestas a graves inundaciones durante el segundo trimestre del embarazo (Selten *et al.*, 1997).

Los fármacos también son importantes para influir la plasticidad neuronal, en especial durante el desarrollo del sistema nervioso. Por ejemplo, quizás un alelo conduzca a la subproducción de una enzima necesaria para los factores de crecimiento; es posible desarrollar fármacos que ayuden en este proceso, ya sea conduciendo a la mayor producción de la enzima (a través de activar el ADN) o permitiendo que la enzima trabaje durante más tiempo mediante retrasar su degradación. Los fármacos pueden ser eficaces en casi todos los niveles de la maquinaria celular o molecular.

Apoptosis

Es muy común observar que un encéfalo maduro y sano degenera en etapas posteriores de la vida debido a varios factores patológicos celulares. Algunas formas de demencia pueden ser el resultado de la muerte de neuronas y de la degradación de sinapsis. Otras degeneraciones neurológicas son resultado directo de envenenamiento con toxinas o de una falta de oxígeno debido a un accidente vascular cerebral. En el caso de la demencia, un proceso patológico importante es la *apoptosis*. Éste es el proceso natural de muerte celular que es necesario para podar las células inútiles en el cerebro en desarrollo y para mantener el funcionamiento eficiente del cerebro maduro. Sin embargo, en la demencia (p. ej., en la enfermedad de Alzheimer), la apoptosis se desencadena de manera inapropiada, provocando la muerte de las neuronas sanas y necesarias. Se sospecha que tal degeneración de las neuronas sanas ocurre en varios padecimientos psiquiátricos; esto se sugiere debido a la naturaleza crónica y degenerativa de muchos de estos trastornos. Por ejemplo, el fenómeno de “activación propagada” (“*kindling*”) se presenta en algunos trastornos afectivos y padecimientos adictivos (Post *et al.*, 1984). Este fenómeno se refiere al aumento en sensibilidad encefálica ante los estímulos evocadores durante el curso de la enfermedad y es parte del desarrollo fisiopatológico del padecimiento. Se espera que, una vez que se conozcan de manera clara los mecanismos celulares y moleculares, puedan desarrollarse fármacos que interfieran con estos procesos patológicos ya sea haciendo más lenta la declinación o incluso restaurando el funcionamiento cerebral sano (Rivas-Vazquez *et al.*, 2004).

Tal vez sea posible que, a través de comprender el desarrollo normal del cerebro, se obtenga una comprensión acerca de los procesos patológicos que subyacen a la degeneración neurológica, de la misma manera que los procesos patológicos del cáncer se entienden a través de comprender los mecanismos del crecimiento celular normal. Por ejemplo, quizás sea posible alentar en el cerebro en degeneración los factores neurotróficos que son tan esenciales para realizar las conexiones nerviosas durante el desarrollo cerebral: esto tal vez logre que las neuronas sanas que empiezan a decaer puedan recobrar la salud. En neurociencia existió por largo tiempo el dogma de que las neuronas no pueden regenerarse en el SNC maduro (es decir, neurogénesis), pero esta creencia se está poniendo en duda en las investigaciones que sugieren que quizá sea posible el crecimien-

to de neuronas en el cerebro de los mamíferos (Zhao *et al.*, 2003). De este modo, existe un enlace vital entre la ciencia del neurodesarrollo y la ciencia de la neurodegeneración: en cierto sentido, son lados opuestos de la misma moneda (el capítulo 11 explora la manera en que ahora se están utilizando células madre para la reparación neurológica en el cerebro maduro).

En el contexto de la investigación con fármacos, se están buscando los genes que conducen a los procesos patológicos celulares: una vez identificados: *a*) es posible que se module su activación o *b*) que se inactiven sus productos (p. ej., enzimas). De la misma manera, también debería ser posible desarrollar fármacos que: *a*) activen los genes que conducen a un funcionamiento celular normal o *b*) que aumenten los efectos de sus productos genéticos.

Efectos tóxicos de la excitación de neurotransmisores: glutamato

Otra manera en que pueden alterarse las neuronas y las conexiones neurológicas es a través de la acción de neurotransmisores. El glutamato es el principal neurotransmisor excitatorio en el encéfalo. El nivel de glutamato en la sinapsis puede tener un efecto profundo en las dendritas postsinápticas.

El glutamato activa los canales iónicos que conducen a la membrana postsináptica a absorber el calcio. Un exceso de glutamato en el receptor postsináptico conduce a la absorción de demasiado calcio, lo cual puede dar por resultado síntomas de excitación, como angustia, convulsiones, manía e incluso psicosis. Se sabe que la tasa y cantidad de neurotransmisores tienen efectos sobre los procesos celulares mucho más allá de tan sólo causar un potencial de acción. En particular, demasiado calcio detona la producción de enzimas intracelulares y esto puede conducir a la producción de *radicales libres* que son tóxicos: estos radicales deambulan por la célula destruyendo sus componentes (en especial las dendritas). Con el tiempo suficiente, este disturbio causado por los radicales libres desencadena el proceso excitotóxico de la apoptosis (muerte celular). Siguiendo esta ruta, los episodios repetidos de procesamiento sobreexcitado (p. ej., en la manía) pueden conducir a una cronicidad dañina (véase figura 4.5).

En pacientes bipolares (que experimentan cambios que van de la depresión mayor a la manía; véase capítulo 14) se han informado alteraciones cognitivas a largo plazo que consisten de la perturbación del aprendizaje verbal, funcionamiento ejecutivo (que implica planeación de nivel superior) y coordinación motora; el efecto de varios episodios se mostró a través de la correlación negativa con el funcionamiento ejecutivo: mientras más episodios, más deficientes son estas funciones ejecutivas (Zubieta *et al.*, 2001)

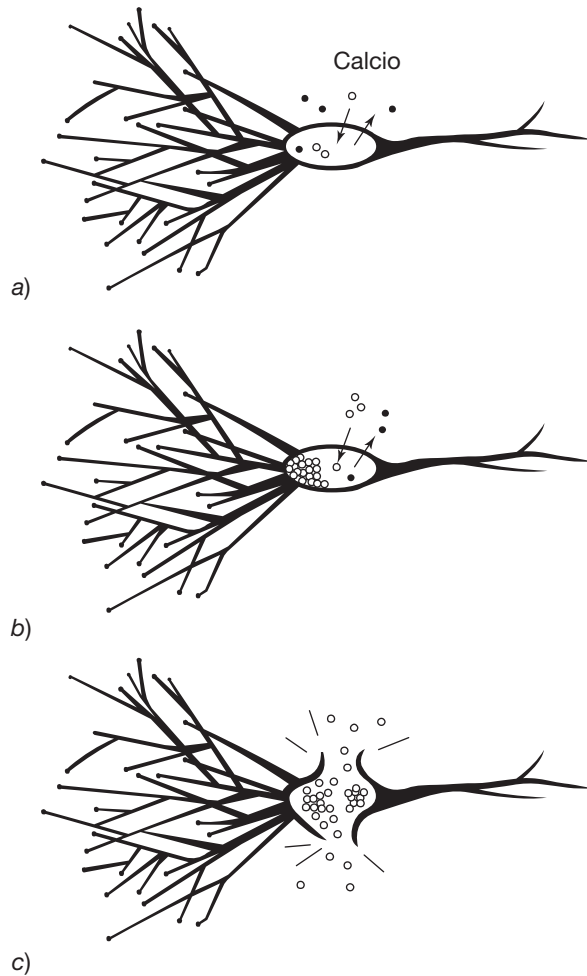


PREGÚNTESE

¿Qué tipo de intervenciones pueden utilizarse para retrasar o detener los procesos neurodegenerativos?

Fármacos

Los fármacos son sustancias químicas que tienen la capacidad de alterar la acción de las neuronas; en general funcionan al influir la acción de los neurotransmisores. Una definición ampliamente aceptada de un fármaco es “una sustancia química exógena que no es necesaria para el funcionamiento celular normal y que altera de manera significativa las funciones de ciertas células del cuerpo cuando se ingiere en dosis relativamente bajas” (Carlson, 1998, p.87). Esta definición destaca el hecho de que la sustancia es “exógena” (es decir, se produce fuera del cuerpo), pero no incluye nutrientes cotidianos como las proteínas, grasas y minerales. No es necesario que un fármaco sea sintético (es decir, fabricado) ya que muchas sustancias se encuentran en la naturaleza (p. ej., el opio en la amapola). También, una dosis baja debe ser suficiente para que se observe un efecto biológico; grandes cantidades de casi cualquier sustancia afectarían al sistema nervioso.

**FIGURA 4.5**

Efectos de sobreexcitación del glutamato. La excitabilidad neuronal está regulada por iones de calcio, que entran y salen continuamente de las neuronas a través de canales iónicos. El proceso normal del movimiento del calcio se muestra en a). Sin embargo, si los canales iónicos se abren con frecuencia por la excitación provocada por el glutamato, esto puede comenzar a dañar a la neurona b), y con la hiperexcitación de la neurona, el influjo de los iones de calcio puede destruirla y después ésta degenera en c); éste es el proceso de la excitotoxicidad.

Los fármacos tienen efectos porque existen receptores en las neuronas que son sensibles a su estructura química. Esta observación sugiere que los fármacos deben asemejarse a los neurotransmisores endógenos que se producen naturalmente. Por ejemplo, el cerebro fabrica su propia morfina (beta endorfina) y su propia marihuana (anandamida); también puede fabricar sus propios antidepresivos, sus propios ansiolíticos y sus propios alucinógenos. En general, los efectos de los fármacos se conocieron antes de que se identificara el ligando (neurotransmisor) y los receptores. Por ejemplo, los efectos de la morfina se conocieron mucho antes del descubrimiento de la beta endorfina; la marihuana se conoció antes de descubrir los receptores cannabinoides y la anandamida; las benzodiazepinas diazepam (Valium) y alprazolam (Xanax) antes del descubrimiento de los receptores de benzodiazepínicos, y los antidepresivos amitriptilina (Elavil) y fluoxetina (Prozac) antes del descubrimiento del sitio transportador de serotonina. De hecho, las propiedades psicoactivas de estos fármacos se conocieron mucho antes de que se supiera que existen sustancias químicas en el cerebro.

Agonistas y antagonistas

Los fármacos tienen efectos precisos. Los *agonistas* son sustancias que aumentan la actividad de un neurotransmisor; los *antagonistas* son sustancias que obstaculizan la actividad de un neurotransmisor. Los fármacos ejercen sus efectos de una variedad de formas. Por ejemplo, muchas sustancias operan aumentando o disminuyendo la cantidad de neurotransmisor disponible. Algunos agonistas funcionan bloqueando la *recaptura* del neurotransmisor en la hendidura sináptica, lo cual provoca que haya más neurotransmisor disponible para activar a la neurona postsináptica; otros agonistas funcionan aumentando la disponibilidad de un *precursor*, que es una enzima requerida para la fabricación química del neurotransmisor en la neurona. Los fármacos antagonistas funcionan teniendo los efectos contrarios de los agonistas: aumentando la recaptura, aumentando las enzimas limpiadoras y disminuyendo los precursores que fabrican el neurotransmisor. Otros fármacos funcionan directamente sobre los receptores postsinápticos: los agonistas imitan la acción del neurotransmisor y los antagonistas ocupan las moléculas receptoras y, por tanto, impiden que los neurotransmisores se enlacen con el receptor y que activen a la neurona.

Ahora veamos más de cerca los efectos de los fármacos sobre la neurotransmisión.

Todos los neurotransmisores estimulan a los receptores, produciendo ya sea a potenciales postsinápticos excitatorios o inhibitorios: por tanto, son *agonistas*. En contraste, los fármacos ejercen varios efectos, denominado a veces *espectro* de efectos (figura 4.6). Algunos fármacos estimulan los receptores de la misma manera que los neu-

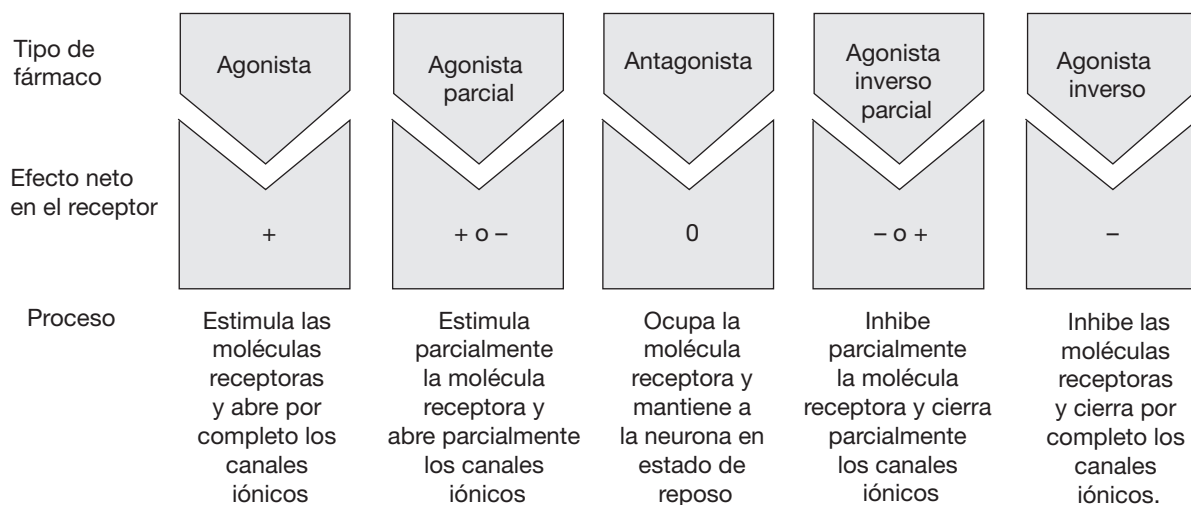


FIGURA 4.6

Espectro de los agonistas y antagonistas. Los fármacos que facilitan la excitabilidad de la molécula son *agonistas* (al igual que los neurotransmisores naturales) y aquellos que la inhiben son los *antagonistas*. Los agonistas abren completamente el canal iónico para facilitar la neurotransmisión, en tanto que los antagonistas ocupan la molécula receptora y bloquean los efectos de los neurotransmisores, con lo cual mantienen el estado de reposo de la neurona. Los agonistas parciales activan al receptor, pero es posible que su efecto *neto* sea facilitador o inhibitorio: si bloquean la acción de los neurotransmisores de ocurrencia natural, entonces su efecto puede ser inhibitorio, pero si reemplazan la acción de un nivel anormalmente bajo de neurotransmisor, entonces su efecto neto sería facilitador (lo mismo ocurre con los agonistas inversos parciales). Los agonistas inversos inhiben de manera activa la excitabilidad de la neurona al bloquear los canales iónicos. A diferencia de los antagonistas, no sólo se enlazan con las moléculas receptoras y las bloquean. Los agonistas inversos parciales inhiben en parte a la neurona al cerrar los canales iónicos.

Los agonistas inversos son lo contrario de los agonistas, no son antagonistas; estos últimos son bloqueadores y pueden bloquear cualquiera de los otros efectos del espectro. Para usar un ejemplo relacionado con la ansiedad: un agonista quizás induzca ansiedad; un agonista inverso reduciría la ansiedad; un agonista parcial induciría *cierta* ansiedad; un agonista parcial inverso reduciría *cierta* ansiedad; pero un antagonista no aumentaría ni reduciría la ansiedad por sí mismo: sólo puede bloquear los efectos de los agonistas y agonistas inversos completos/parciales.

rotransmisores naturales (es decir, la molécula de la sustancia se enlaza con el receptor): por tanto, son *agonistas*. Otras sustancias químicas bloquean la acción del neurotransmisor natural al ocupar el sitio receptor e impedir que las moléculas del neurotransmisor activen al receptor: éstos son *antagonistas*. Un aspecto importante es que los antagonistas sólo tienen efecto en presencia de un agonista, es decir, no tienen acción intrínseca. También existen agonista y antagonistas parciales. En general, los agonistas completos son los neurotransmisores naturales mismos.

Un agonista total activa completamente a la célula; un agonista parcial sólo la activa parcialmente. Pero una complicación con este diseño tan claro es que un agonista parcial puede actuar ya sea como agonista neto o como antagonista neto dependiendo de la cantidad de neurotransmisor natural (agonista completo) en el sistema. En ausencia de un agonista de un neurotransmisor completo, un agonista parcial será un agonista neto: excita la membrana postsináptica más allá del nivel (bajo) natural. Sin embargo, cuando está presente un neurotransmisor completo, entonces el mismo agonista parcial se vuelve un antagonista neto: al ocupar los receptores, impide los efectos agonistas completos del neurotransmisor natural. De este modo, un agonista parcial puede tanto estimular como bloquear la actividad neurotransmisora, dependiendo de los niveles de neurotransmisor natural que existan en el sistema. Estos efectos son importantes para comprender por qué los fármacos tienen efectos diferentes en distintas personas; de hecho, ayuda a comprender los efectos paradójicos de algunos agonistas (p. ej., la amfetamina).

Existe una clase de fármacos que tienen el efecto opuesto de los agonistas y que se denominan *agonistas inversos*. Estas sustancias se enlazan con el receptor de una manera que tiene efectos opuestos a los de un agonista: causa que el receptor cierre los canales iónicos. La diferencia entre un antagonista (que no tiene ningún efecto propio) y un agonista inverso (que sí tiene un efecto) resulta importante. El antagonista bloquea al agonista inverso. El espectro de efectos farmacológicos está mediado a través de una diversidad de mecanismos que se resumen en la figura 4.7.

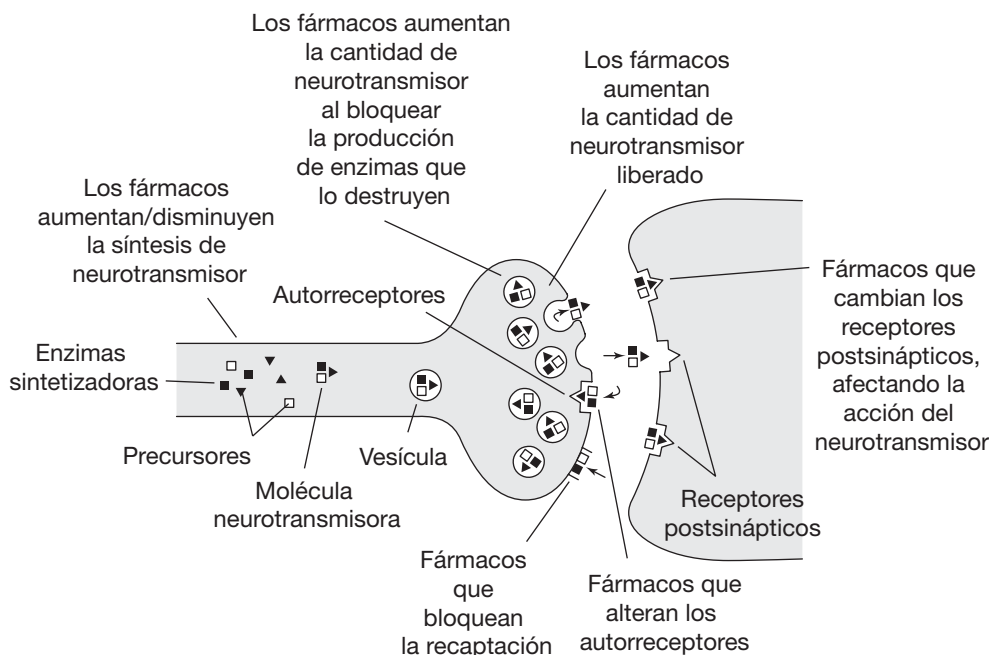


FIGURA 4.7

Mecanismos por los cuales los fármacos afectan la tasa de neurotransmisión.

Fármacos y genes

Cuando se consideran los posibles mecanismos de los efectos farmacológicos, es útil extender la idea más allá de los efectos de los agonistas/antagonistas sobre la conductancia nerviosa y considerar la manera en que es posible que el fármaco influya en la compleja maquinaria bioquímica y molecular dentro del núcleo de la neurona. Sin embargo, los fármacos psicotrópicos disponibles en la actualidad influyen los procesos que controlan la neurotransmisión química al nivel del neurotransmisor (p. ej., bloqueando la recaptación) o de sus enzimas (p. ej., impidiendo o facilitando la producción de receptores). Con el conocimiento derivado del Proyecto del Genoma Humano, el objetivo para la investigación está cambiando cada vez más hacia el desarrollo de fármacos que tengan influencia en los diferentes componentes de la cascada bioquímica implicada en la expresión de los genes presinápticos y postsinápticos. Para saber cómo encender y apagar genes específicos a través de los fármacos, se requiere una farmacogenética bien desarrollada que nos permita establecer cuáles son las diferencias genómicas dentro de las diferencias individuales en las reacciones a diferentes fármacos (véase más adelante).

Fármacos y expresión del gen

¿Cómo influyen los fármacos en la expresión de un gen? En el capítulo 2 señalamos que la mayoría de los genes tienen dos regiones diferentes: una región codificadora y una región reguladora. La región codificadora proporciona la plantilla para el ARN y el ADN se transcribe en ARN con ayuda de la enzima ARN polimerasa. La región reguladora del gen activa la ARN polimerasa, lo cual conduce a la transcripción del gen en polipéptidos y proteínas.

Existen varios genes iniciales inmediatos (conocidos como *genes de respuesta temprana*), como cJun, cFos, que son los primeros en transcribirse directamente después de enlazarse con el neurotransmisor: estos genes se expresan en los 15 minutos posteriores a ser activados; sin embargo, sus efectos son breves, ya que duran de cerca de 20 min a 1 hora. El efecto de estos genes de expresión temprana es activar los genes de expresión retardada. Estos genes son los reguladores finales de la neurona postsináptica: sus productos genéticos comprenden las proteínas importantes que constituyen la célula (es decir, enzimas, receptores, factores de transcripción, factores de crecimiento, proteínas estructurales). La naturaleza precisa de la expresión genética que está bajo la influencia de diversos factores: *a*) el neurotransmisor específico; *b*) la frecuencia de enlace postsináptico y *c*) los efectos combinados (aditivos o interactivos/alostéricos) de varios neurotransmisores. Es posible medir estos productos genéticos; por ejemplo al medir las regiones cerebrales activadas por una tarea de ejecución (véase capítulo 10).

Los neurotransmisores afectan la expresión genética, lo cual, a su vez, afecta la regulación de los números de receptores. Siguiendo esta ruta, los efectos del neurotransmisor describen un círculo completo: de la acción del neurotransmisor a la expresión genética, a los números de receptores, a la acción del neurotransmisor. El ambiente bioquímico de la neurona tiene un equilibrio fino; en los padecimientos psiquiátricos y en el abuso de fármacos, se altera este equilibrio delicado. El proceso que conduce a una reducción en el número de receptores se conoce como *regulación descendente* (o desensibilización); el proceso que conduce a un aumento en el número de receptores se conoce como *regulación ascendente* (o sensibilización) (véase figura 4.8). Es obvio que el número de receptores tanto en la membrana presináptica como en la postsináptica tienen un efecto profundo en la neurotransmisión.

A veces, la sobreproducción de receptores conduce a una enfermedad. Por ejemplo, si los receptores se bloquean con un fármaco durante cierto periodo, es posible que ocurra una regulación ascendente.

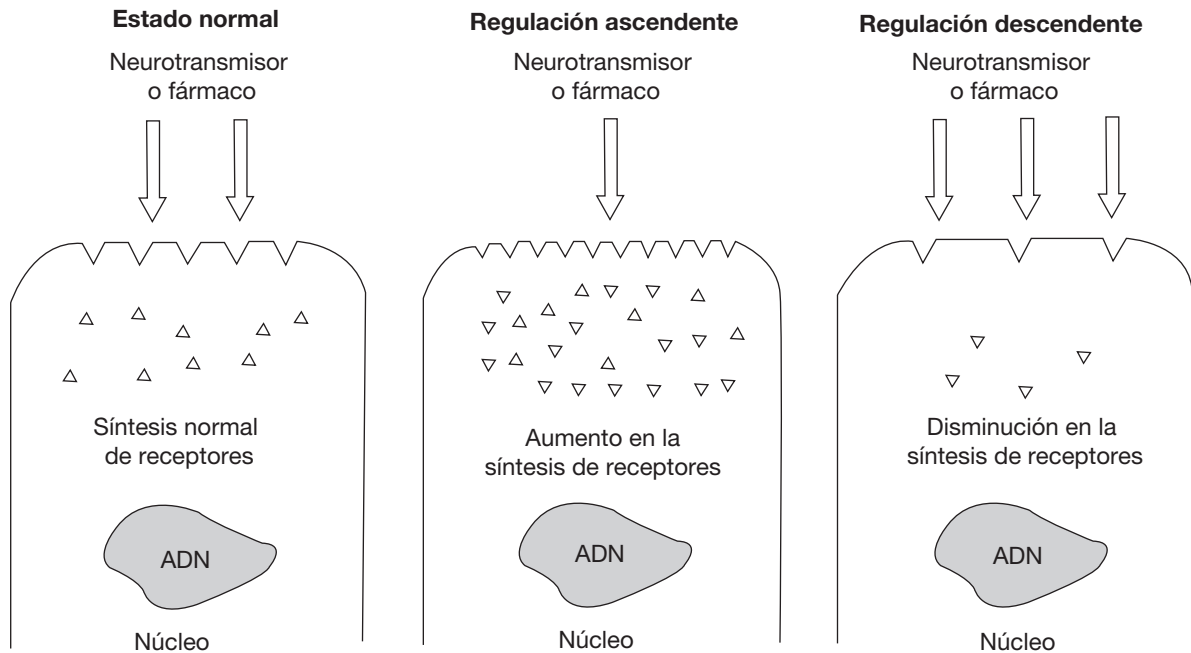


FIGURA 4.8

Regulación ascendente y descendente. Las enzimas intracelulares activadas por los neurotransmisores naturales de acción lenta (ligandos) y por los fármacos pueden estimular la transcripción en el ADN de los factores que conducen a un aumento en la síntesis de receptores. Esta es la *regulación ascendente*. Un proceso similar puede conducir a una disminución en la síntesis de receptores: ésta es la *regulación descendente*. Es posible que estos procesos sean importantes en la acción de los antidepresivos (véase capítulo 14). Esta es una manera en que se encuentran los efectos genéticos en el funcionamiento de los neurotransmisores.

Tal resultado se observa en la *discinesia tardía*, que es un trastorno motor observado en pacientes que han recibido fármacos antipsicóticos que bloquean la dopamina (Llorca *et al.*, 2002). Con el abuso de psicoestimulantes (p. ej., cocaína), es posible que se presente una regulación descendente (es decir, menos receptores), lo cual da por resultado efectos adversos durante la abstinencia de la droga; uno de los factores que mantiene la adicción es el ansia por ingerir la droga que alivia estos desagradables síntomas de abstinencia. “Abandonar el hábito” requiere de un periodo de abstinencia durante el cual los receptores presentan una regulación ascendente para alcanzar los niveles funcionales. Es muy posible que el componente genético de la adicción consista en la facilidad con la que los receptores presentan regulación descendente y ascendente: tal vez un sistema que se regula rápidamente tanto de manera ascendente como descendente en respuesta a un fármaco sea especialmente vulnerable a la adicción (Turchan *et al.*, 1999).



¿Cómo ayuda la acción de los fármacos a identificar neurotransmisores endógenos desconocidos?

Adicción

En virtud del hecho de que la mente es el producto del cerebro, es posible alterar la mente —la manera en que pensamos, sentimos y actuamos— al interferir directamente con los neurotransmisores al ingerir fármacos psicoactivos. Los fármacos pueden tener propiedades de reforzamiento positivo: producen un estado agradable. Además, pueden tener propiedades de reforzamiento negativo: reducen las emociones negativas. Ambos mecanismos tienen el potencial de conducir a un estado de dependencia conocido comúnmente como “adicción”.

Farmacología de la adicción (dependencia)

A menudo, la estimulación de los receptores los conduce a una regulación descendente; es decir, disminuye el número de receptores. Éste es un proceso de homeostasis que está diseñado para mantener un nivel consistente de estimulación. El cerebro supone que la mayor ocupación de receptores debida al fármaco es resultado de cambios en los procesos internos del cerebro y, de manera sensata, hace los ajustes necesarios. Hasta este punto todo está bien; pero rara vez sigue estando bien a la larga, cuando los receptores se estimulan de manera artificial, y por lo tanto, se modifican en su regulación del ambiente interno: a medida que el cerebro cambia, lo mismo ocurre con la mente.

Estos cambios se observan con mayor claridad cuando se deja de ingerir el fármaco; esto produce una notable perturbación en el sistema neurotransmisor y el cerebro actúa para remediar este desequilibrio, pero eso requiere tiempo. Mientras tanto, el individuo está en un estado de deficiencia química. El organismo ya ha aprendido que tomar el fármaco que tiene efectos psicoactivos; en consecuencia, “sabe” (aunque no necesariamente esté consciente) que al tomar de nuevo el fármaco, elimina este estado negativo. Por lo tanto, se pone en movimiento un proceso en el que el individuo se comporta de modo que pueda obtener y consumir esa sustancia y esto, a su vez, refuerza (es decir, fortalece) el comportamiento de ingestión del fármaco. Luego de poco tiempo, es posible que esta conducta de obtención/ingestión del fármaco sea la única cosa importante en la vida de la persona, que se ha vuelto “adicta”. La ansiedad y motivación para conseguir la sustancia psicoactiva son las principales señales de adicción. Ésta es la “dependencia” de las drogas: el funcionamiento eficiente del cerebro depende de la administración del fármaco.

Se sabe que ciertas sustancias químicas, como la nicotina, el alcohol y la cocaína, tienen efectos psicológicos debido a que existen receptores en el cerebro que son sensibles (es decir, se excitan o inhiben) a ellos. Muchas drogas trastornan el ciclo normal de motivación-comportamiento-satisfacción. De hecho, las ratas literalmente se matan trabajando para autoaplicarse estimulación eléctrica a los circuitos cerebrales activados por la cocaína y otros fármacos (véase capítulo 11). Los procesos cerebrales relacionados con la motivación están gobernados por los principios darwinistas para conducir a comportamientos que mejoren la aptitud del individuo. Los fármacos conducen a la estimulación central directa, eliminando el ciclo de los procesos normales de conducta y satisfacción. En consecuencia, la adicción a las drogas generalmente se asocia con una pérdida de la motivación diaria, lo cual tiene importantes efectos perjudiciales al nivel laboral, doméstico, académico y social.

Adicción vs. dependencia

Con frecuencia, aquello que se denomina “adicción” es, en términos estrictos, una “dependencia” (la necesidad de continuar administrando el o los fármacos para impedir la aparición del síndrome de abstinencia). La adicción propiamente dicha requiere de varias condiciones necesarias: comportamientos repetitivos que: *a*) no satisfacen una necesidad fisiológica o psicológica normal y *b*) no están limitados por las normas sociales convencionales. La vida queda dominada por pensamientos y acciones que se dirigen a la obtención e ingestión del fármaco; si éste no está disponible, entonces se experimentan estados psicológicos adversos, lo cual conduce a una sensación de ansiedad. Además de estas condiciones necesarias, existen varias condiciones suficientes: *a*) resultados dañinos para la persona misma o para los demás (p. ej., fumar y beber); *b*) el deseo por parte del adicto de reducir o detener el comportamiento y *c*) una incapacidad para reducir o detener la acción, aunque el individuo tenga este deseo. En la adicción existe una alta in-

cidencia de recaídas posteriores al tratamiento (Stahl, 2000). En un sentido más general, el “abuso” es una forma de autoadministración de cualquier fármaco de una manera que está desaprobada por la sociedad y que causa consecuencias adversas. Desde un punto de vista farmacológico, “dependencia” es el término correcto a utilizar; si esta perspectiva se amplía para incluir los efectos adversos de la dependencia sobre la conducta, entonces “adicción” captura las consecuencias psicológicas y sociales de la dependencia.

Psicofarmacología

En la dependencia química se observan varios procesos:

1. *Tolerancia*: con la administración repetida, una dosis específica de un fármaco produce menor efecto o, por el contrario, deben administrarse dosis cada vez más altas para obtener los efectos observados con el uso original.
2. *Tolerancia cruzada y dependencia cruzada*: ésta es la capacidad de un fármaco para suprimir los efectos producidos por otro y para mantener el estado físicamente dependiente. Este proceso es responsable del uso de múltiples fármacos que se observa en muchos individuos dependientes.
3. *Abstinencia*: reacciones fisiológicas y psicológicas que se observan en respuesta al cese abrupto del fármaco que produce dependencia y los efectos desagradables sirven como una forma de reforzamiento aversivo para la conducta de ingestión de drogas (su eliminación es una forma poderosa de reforzamiento negativo).
4. *Recaída*: ésta es la ocurrencia repetida de la conducta dependiente de ingestión de fármacos que ocurre posteriormente a un programa de suspensión (eliminación).
5. *Rebote*: ésta es la expresión exagerada del padecimiento original (p. ej., problema médico o psicológico) experimentado por los pacientes después del cese de un tratamiento eficaz; no es lo mismo que la abstinencia y está mediado por mecanismos diferentes. Por esta razón se aconseja a los pacientes que reduzcan su dosis de manera gradual cuando dejen un medicamento, en lugar de dejar de tomarlo repentinamente.

Existen diferencias individuales en estos procesos: algunas personas parecen más susceptibles a la dependencia que otras y esto probablemente se debe a la facilidad con la que ocurre la adaptación neurológica a la sustancia química; también es resultado de la dosis y de la frecuencia de uso, lo cual podría estar influido por otros factores (p. ej., expectativa social).

Ahora examinemos la acción farmacológica de algunas de las drogas comunes.

Estimulantes: cocaína y anfetamina

Cocaína

La cocaína es un anestésico y un potente inhibidor de los transportadores de monoamina que realizan la recaptura de moléculas de la hendidura sináptica; de este modo, sirve como agonista, influyendo en especial a la dopamina, pero también a la norepinefrina y a la 5-HT. Produce un estado de euforia, pérdida del apetito e insomnio. Es un fármaco sumamente adictivo: *a*) conduce a una experiencia agradable y *b*) su uso repetido ejerce una regulación descendente sobre los niveles normales de dopamina y norepinefrina. En altas dosis se observan diversos efectos desagradables: intranquilidad, inestabilidad emocional, temblor, ansiedad, angustia, paranoia y alucinaciones.

La administración repetida de cocaína puede provocar adaptaciones complejas del sistema dopaminérgico, incluyendo tolerancia o tolerancia inversa (sensibilización). La psicosis producida por la cocaína es virtualmente indistinguible de la esquizofrenia paranoide (véase capítulo 17), lo cual es interesante dado que el sistema dopaminérgico mesolímbico ha estado implicado tanto en la dependencia de las drogas como en la esquizofrenia (véase capítulo 16). El tratamiento con antipsicóticos que bloquean los receptores postsinápticos de dopamina D_2 alivia los síntomas de la intoxicación por cocaína, lo cual presta apoyo a la conexión con la esquizofrenia.

Anfetaminas

Las anfetaminas también actúan como agonistas tanto de los sitios de la dopamina como de los de la norepinefrina, conduciendo al aumento en liberación química de las neuronas presinápticas. Debido a sus efectos sobre la norepinefrina, al igual que en la dopamina, las anfetaminas aumentan el estado de alerta y excitación (de aquí que se le llame “*speed*” [acelerador]). Los efectos clínicos de las anfetaminas son similares a los de la cocaína, aunque la euforia es menos intensa, pero es posible que tenga mayor duración. Los signos de intoxicación, toxicidad, sobredosis, sensibilización y psicosis aguda de tipo paranoide, así como los síntomas de abstinencia, son similares a los de la cocaína.

Nicotina

La nicotina actúa directamente sobre los receptores nicotínicos colinérgicos (acetilcolina). Las acciones reforzadoras de la nicotina son muy similares a las de la cocaína y anfetamina, dado que las células dopaminérgicas de las vías mesolímbicas reciben alimentación nicotínica colinérgica directa: ésta interviene en el proceso de recompensa que experimentan los fumadores, incluyendo elevación del estado de ánimo, mejoría de la cognición y reducción de apetito. Sin embargo, las acciones farmacológicas y conductuales de la nicotina parecen ser mucho más sutiles que las de la cocaína. Esta última bloquea el transportador de dopamina y provoca que un torrente de dopamina actúe sobre el receptor postsináptico de la dopamina; en contraste, la nicotina cierra el receptor nicotínico poco después de enlazarse con él (con este receptor cerrado, ni la nicotina ni la acetilcolina pueden estimular el receptor nicotínico). De este modo, la estimulación de los receptores mesolímbicos de dopamina cesan de funcionar durante un breve periodo: esta desconexión de los efectos inductores de placer de la dopamina es lo que conduce a la conducta repetitiva de inhalar. A diferencia de la cocaína, que proporciona un solo “levantón” inmediato de euforia, etc., la nicotina conduce a múltiples “minilevantones”.

La profunda dependencia y síntomas de abstinencia de la nicotina quizá se deban, en parte, a la regulación ascendente de los receptores colinérgicos: cuando ya no se utiliza la nicotina, estos receptores están en un estado de déficit, lo cual conduce a desagradables efectos de abstinencia.

Alucinógenos

Los alucinógenos producen un estado de intoxicación conocido como “viaje”; éste se asocia con cambios en las experiencias sensoriales, incluyendo ilusiones y alucinaciones visuales e incremento en la conciencia de estímulos externos, al igual que en la conciencia de pensamientos y estímulos internos. Las alucinaciones se producen con un nivel claro de conciencia y falta de confusión.

El psicólogo de la Universidad de Oxford Gordon Claridge informó sobre sus experiencias con LSD en la década de 1960. Se percató de que mientras se mantuviera sentado

perfectamente quieto, el mundo parecía conservar el mismo tamaño; pero al levantarse, tenía la impresión de que era muy alto y tocaba el techo, en tanto que su asistente se hacía muy pequeño; asimismo, la música que estaba oyendo le parecía demasiado dolorosa de escuchar y le provocaba mucho temor (véase Greenfield, 2001).

Los alucinógenos son *psicodélicos* y *psicotomiméticos*. Los “psicodélicos” se utilizan por la experiencia subjetiva, el estado mental alterado, que incluye una sensación de estar en armonía con el cosmos, y a menudo incluyen una experiencia espiritual/religiosa. Algunas personas pensaban que estas drogas proporcionan las llaves de “las puertas de la percepción”; claramente han sido la inspiración de muchas obras artísticas y literarias (*Lucy in the Sky with Diamonds* es la canción más famosa con una referencia explícita). Con toda certeza, la intoxicación con alucinógenos incluye algunas aberraciones perceptuales interesantes: “senderos” visuales en los que la imagen se difumina en rayones a medida que se va moviendo; la desaceleración subjetiva del tiempo; la sensación de que los colores se escuchan y los sonidos se ven; y la intensificación de la percepción del sonido. El temor a “enloquecer”, las alteraciones de juicio, ansiedad, náusea, aceleración del corazón (es decir, taquicardia), aumento en presión arterial y en temperatura son algunos de los efectos menos deseables.

Quizá se puedan abrir las puertas de la percepción, pero la misma llave abre las puertas a salas menos agradables: son “psicotomiméticas”, lo cual quiere decir que tienen la capacidad de producir un estado que imita la psicosis; no obstante, la semejanza entre un “viaje” y la psicosis es superficial: los estimulantes como la cocaína y la anfetamina imitan mucho mejor la psicosis (Stahl, 2000). También, algunos “viajes” pueden ser malos e involucran escenas aterradoras; estos viajes pueden ocurrir de manera espontánea algún tiempo después de haber dejado la droga, lo cual sugiere que el cerebro ha atravesado por cambios profundos.

Los alucinógenos comunes incluyen dos clases principales de agentes: los alucinógenos clásicos parecidos a la 5-HT que incluyen LSD (dietilamida del ácido *d*-lisérgico), en tanto que la segunda clase se asemeja a la norepinefrina y dopamina, se relacionan con la anfetamina e incluyen a la mezcalina. Recientemente se han desarrollado las llamadas “drogas de diseñador”, como la MDMA (3,4-metilendioximetanfetamina): estos fármacos producen estados subjetivos conocidos como “éxtasis”, de aquí el nombre común para la MDMA. Los efectos de esta droga incluyen euforia, desorientación, confusión, aumento en sociabilidad y sensación de incremento en empatía e *insight* personal. La MDMA parece ser un poderoso liberador de 5-HT y, junto con diversos fármacos relacionados estructuralmente con ella, puede destruir las terminales axonales de 5-HT.

Fenciclidina

La fenciclidina (PCP) produce una experiencia alucinatoria psicotomimética única. Se relaciona estructuralmente con la ketamina, que se sigue empleando como anestésico y que produce experiencias alucinatorias leves; es una de las populares “drogas de club” que a veces se conoce como “Special K”. Las dosis elevadas pueden provocar catatonía, alucinaciones, delirios, paranoia, desorientación y falta de juicio. La PCP actúa disminuyendo el flujo de calcio dentro de la neurona al bloquear los canales iónicos.

Marihuana y endocannabinoides

Diversas formas de cannabis se ingieren para obtener sus sustancias psicoactivas, los cannabinoides. Estas sustancias de la cannabis interactúan con los receptores cannabinoides del propio cerebro para detonar la liberación de dopamina del sistema dopaminé-

gico mesolímbico. Existen dos receptores cannabinoides conocidos: los receptores CB1 que quizá medien no sólo las propiedades reforzadoras de la marihuana sino también las del alcohol (los receptores CB2 se encuentran en el sistema inmunológico). También existe un sistema cannabinoide endógeno (la marihuana propia del cerebro) que es capaz de activar funcionalmente estos receptores cannabinoides.

La marihuana tiene propiedades tanto estimulantes como sedantes; a las dosis usuales que producen intoxicación, provoca una sensación de bienestar, relajación y cordialidad, pérdida de conciencia temporal, lentitud en procesos de pensamiento, alteración de la memoria a corto plazo y, rara vez, psicosis; es cada vez más común que se considere que el uso de la marihuana es uno de los principales retos que afrontan los servicios de psiquiatría: un número desproporcionadamente elevado de pacientes esquizofrénicos jóvenes abusan de la marihuana (véase capítulo 6) y dada su capacidad para afectar el sistema dopaminérgico límbico —el mismo sistema que participa en los síntomas agudos de esquizofrenia— esta asociación no provoca sorpresa.

Estos efectos agudos pueden ser graves, pero se observan efectos más sutiles a largo plazo que pueden conducir a una alteración importante en los comportamientos personales y sociales normales relacionados con la calidad de vida. El uso a largo plazo conduce al *síndrome amotivacional*, caracterizado por un descenso en impulso y ambición (ya nada parece importar) y esto se asocia con síndromes de deterioro social y ocupacional, incluyendo atención reducida, juicio deficiente, fácil distracción, deterioro de las habilidades de comunicación, introversión y habilidades interpersonales reducidas. También es posible que haya pérdida de *insight* y sentimientos de despersonalización. Lo que sucede en este síndrome es que la ingestión de la droga y sus efectos sobre la neurotransmisión sustituyen el ciclo usual de motivación-conducta-placer-motivación. La marihuana altera esta cadena de sucesos neuropsicológicos.

Aún se debate si la marihuana conduce a dependencia fisiológica. En animales de experimentación, los antagonistas de cannabinoide conducen a síntomas de abstinencia, lo cual indica que se desarrolla no sólo tolerancia sino también dependencia. En realidad, la mayoría de quienes la utilizan a largo plazo tienen dificultades para dejarla, aunque sólo sea por razones “psicológicas”: ahora tienen que enfrentar al mundo con una mente clara.

Opiáceos

Los opiáceos actúan sobre diversos receptores. El cerebro fabrica sus propias sustancias endógenas similares a los opiáceos (es decir, endorfinas y encefalinas). Los opiáceos exógenos existen en analgésicos, como codeína y morfina, o en fármacos como la heroína. Tales drogas producen una euforia intensa, conocida a veces como “levantón”, seguida de una sensación de tranquilidad. La naloxona, que es un antagonista de los opiáceos, revierte los efectos agudos de estos fármacos.

El uso crónico de los opiáceos conduce a tolerancia y dependencia. La adaptación de los receptores de opiáceos ocurre fácilmente luego de la administración crónica de estos fármacos: la gente necesita tomar una dosis más alta para lograr el mismo grado de alivio del dolor o euforia. Los síntomas de abstinencia consisten de una sensación de disforia, ansia por otra dosis de opiáceo, irritabilidad y signos de hiperactividad autónoma, como taquicardia, temblor y sudoración. La naloxona puede producir estos síntomas de abstinencia en personas con dependencia.

Alcohol

Una de las drogas de uso y abuso más populares es el alcohol que afecta un amplio rango de sistemas de neurotransmisión. Parece ser que el alcohol no sólo actúa aumentando la neurotransmisión inhibitoria de los receptores de GABA_A sino también reduciendo la neurotransmisión excitatoria del subtipo NMDA de los receptores de glutamato (véase capítulo 7). De esta manera, el alcohol aumenta la inhibición y reduce la excitación: esto explica sus efectos depresores del SNC.

Sus efectos reforzadores están mediados por los efectos que tienen sus cambios en GABA y glutamato sobre la liberación de dopamina en las vías dopaminérgicas mesolímbicas. También, parece liberar tanto opiáceos como cannabinoides en el sistema de recompensa: el bloqueo de los receptores de cannabinoide reduce el ansia de alcohol en animales con dependencia a esta sustancia y el bloqueo de los receptores de opiáceos con naltrexona en animales con dependencia del alcohol disminuye el ansia por el alcohol y, por lo tanto, aumenta las tasas de abstinencia; este bloqueo de opiáceos elimina el placer derivado de beber (la naltrexona se emplea en las primeras etapas de la abstinencia).

Vías dopaminérgicas mesolímbicas y recompensa

Existe la hipótesis de que la vía final común de reforzamiento y recompensa en el cerebro es la vía dopaminérgica mesolímbica, que a veces se llama el “centro del placer”. Existen muchas maneras naturales de provocar una respuesta de las neuronas dopaminérgicas mesolímbicas para liberar dopamina que van desde los logros intelectuales hasta el orgasmo. Existen muchas sustancias químicas naturales que activan esta vía: desde la morfina/heroína (relacionadas con las endorfinas cerebrales) hasta la marihuana propia del cerebro (relacionada con la anandamida cerebral) y desde la nicotina cerebral (relacionada con la acetilcolina) hasta la cocaína y anfetamina propias del cerebro (relacionadas con la dopamina).

Debido a que parece haber un rango óptimo en que la estimulación del receptor de dopamina a través del sistema dopaminérgico mesolímbico es reforzadora, el riesgo de volverse una sustancia de abuso quizá dependa del número de receptores que posea una persona. Si existe un número relativamente pequeño de receptores, la ingestión inicial del fármaco tal vez no cause mucho efecto; pero la sustancia se vuelve cada vez más recompensante a medida que aumenta la dosis. En contraste, en personas con muchos receptores, la ingestión del fármaco es aversiva y se evitará tomarla de nuevo. Se podría postular que, en aquellos con pocos receptores de sustancias, su propio sistema interno de recompensa no está funcionando muy bien desde un inicio y esto podría predisponerlos a seguir probando con las drogas como un medio de compensar la menor activación natural de sus propios circuitos de recompensa. De hecho, en estudios con personas que presentan dependencia del alcohol, cocaína y anfetamina se ha mostrado que una menor respuesta inicial al fármaco pronostica un alto riesgo de uso final, en tanto que una fuerte respuesta inicial pronostica bajo riesgo (Stahl, 2000).



¿Cómo podríamos evaluar si tenemos dependencia, adicción, o ambas, hacia una droga?

Conclusión

Este capítulo ha mostrado que el conocimiento de la neurona y de la neurotransmisión es fundamental para entender la psicología biológica en general y los trastornos clínicos en particular, a lo largo del libro se presentan muchas otras aplicaciones. Sin embargo, debería tenerse en mente que la *psicología* biológica se ocupa no sólo de la estructura y mecanismo de las neuronas (es decir, neurobiología) sino también de su *función*: cómo

median los procesos psicológicos, como la memoria y el aprendizaje, y la manera en que las alteraciones de los mecanismos celulares básicos ejercen profundas influencias sobre estos procesos. Como se enfatiza a lo largo de este libro, en la psicología biológica es necesario tener un ojo puesto en el componente de hardware mientras que se atiende también al componente de software: entonces, cuando se combinan estas dos imágenes, se logra una psicología biológica integrada, una verdadera comprensión que evita los obstáculos de la mente sin cerebro y el cerebro sin mente.

Preguntas de aprendizaje

1. ¿Qué funciones se llevan a cabo en cada parte de una neurona típica?
2. ¿La señal nerviosa es eléctrica, química, o una combinación de ambas?
3. ¿Por qué existen tantos tipos diferentes de neurotransmisores?
4. ¿De qué maneras influyen los neurotransmisores sobre las neuronas postsinápticas?
5. ¿Por qué los fármacos tienen el poder de influir en la comunicación neuronal y cómo es que esta influencia puede producir dependencia/adicción?

Notas

- 1 Crick no afirma que al conocer el funcionamiento de una neurona individual conozcamos la mente; en lugar de ello, dice que aquello que llamamos “mente” es el producto de las acciones coordinadas de millones de neuronas individuales que forman sistemas funcionales. Lo que afirma Crick es que, de conformidad con la reducción, si queremos comprender al todo (es decir, la mente), debemos primero comprender las partes (p. ej., procesos neurológicos).
- 2 Las sustancias químicas son compuestos moleculares de varios elementos. En la naturaleza existen 92 elementos (en el laboratorio pueden construirse más; la *tabla periódica* lista cada uno de estos 92 elementos). Todo elemento está formado de átomos y no puede reducirse a un elemento más fundamental; en contraste, un *compuesto* (como indica su nombre) puede dividirse en trozos más pequeños (es decir, elementos). Antes de que el compuesto se descomponga finalmente en sus elementos, se denomina molécula. Por ejemplo, una molécula de agua está formada por dos átomos de hidrógeno y un átomo de oxígeno: de aquí que su fórmula sea H₂O. Así, una molécula es la pieza más pequeña de un compuesto que conserva las propiedades del mismo. La naturaleza de las ligaduras químicas en los nucleótidos del ADN y neurotransmisores se describe en Kalat (1998).
- 3 Los átomos están formados de protones, que tienen carga positiva, y neutrones, que tienen carga neutra; éstos forman el núcleo del átomo; los electrones, que tienen carga negativa, orbitan alrededor del núcleo. La diferencia entre un elemento y otro es su número de protones (esto proporciona el *número atómico* del elemento). Cuando existe una diferencia entre el número de protones y electrones, se genera una carga eléctrica (potencial). Los iones son átomos con un potencial eléctrico: los iones con carga positiva se denominan *cationes* (se indican con +) y los átomos con carga negativa se llaman *aniones* (se indican con -). Cuando protones y electrones se igualan, no existe carga eléctrica y el elemento no es un ión.

- 4 Es interesante señalar que Sigmund Freud, el fundador del psicoanálisis, tuvo una dependencia de la cocaína durante muchos años; sólo puede conjeturarse cuál fue la influencia del estado inducido por el fármaco sobre la formulación de sus teorías psicológicas: quizás haya conducido a una vida de trabajo sumamente creativa, optimista y productiva, pero también a una relajación del pensamiento asociativo (el sello distintivo mismo de la interpretación de los sueños: el “camino real al inconsciente”).

Lecturas adicionales

Carlson, N.R. (2000). *Physiology of Behaviour*. London: Allyn & Bacon.

Kandel, E.R. (2000). *Principles of Neural Science*. London: McGraw-Hill.

Stahl, S.M. (2000). *Essential Psychopharmacology*. Cambridge University Press.

Sistemas sensoriales y motores

OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

El lector podrá:

1. Describir la variedad de receptores sensoriales.
2. Delinear los principales sistemas sensoriomotores, desde la función receptora hasta la actividad cerebral.
3. Explicar la diferencia entre la estimulación física de los receptores y la experiencia perceptual.
4. Describir lo que se quiere decir por “ilusiones” y la manera en que informan nuestra comprensión de la percepción.
5. Describir las acciones que lleva a cabo el sistema nervioso central y periférico para mediar las acciones motoras.

Al igual que todas las demás criaturas vivientes, nuestra supervivencia y éxito reproductivo dependen de la adquisición de información precisa acerca del mundo externo y de la adecuada organización de respuestas *a*) para reducir amenazas (p. ej., huir de un depredador) y *b*) para sacar el mayor provecho de las oportunidades disponibles (p. ej., actuar como depredadores para obtener alimento, o encontrar una pareja). Los sistemas sensoriales y motores funcionan como los mecanismos proximales por medio de los cuales todos los animales logran estas metas evolutivas.

Ahora, a primera vista, puede parecer que los sistemas sensoriales son puramente psicológicos y que procesan los estímulos del mundo externo de manera directa: vemos un árbol como *realmente* se ve; olemos y tocamos sus ramas como *realmente* son; oímos el sonido de su caída como *realmente* suena. Por desgracia, desde esta perspectiva la percepción es incorrecta: ver es más que percibir. Los sistemas sensoriales y motores suponen un alto grado de organización, procesamiento e interpretación *psicológica* (es decir, *computación*, refiriéndonos a la construcción activa de la percepción a partir de los materiales básicos de los estímulos sensoriales; según el *enfoque computacional*, los es-

tímulos sensoriales en sí son inadecuados para la percepción: requieren de interpretación e inferencia). A fin de ilustrar el punto, es posible mostrar, en personas sin alteraciones visuales, que la ceguera ocurre ante ciertas características del ambiente visual cuando existe una discrepancia entre la escena visual real y la *interpretación* que el cerebro hace de la escena visual (Bonneh, Cooperman y Sagi, 2001). A lo largo del presente capítulo se proporcionarán ejemplos de la importancia de la interpretación psicológica.

El término *psicológico* se refiere a diversos procesos computacionales: registro de estímulos, codificación, análisis, inferencias y, por último, la organización de respuestas motoras. El término *físico* se refiere a la naturaleza de la información ambiental que incide sobre nuestros sentidos (ondas de luz, presión de aire, etc.). El cerebro ha evolucionado para procesar los estímulos a fin de lograr una adecuada *correspondencia* entre las entradas *físicas* de información y los estados *psicológicos* que conducen a la percepción subjetiva de color, sonido, sabor, etc. Esta correspondencia adecuada (pero que dista de ser perfecta) no es nada más, por supuesto, que el resultado de la selección natural: aquellos organismos que tuvieron una deficiente *correspondencia física-psicológica* no lograron sobrevivir y reproducirse: usted y yo fuimos los afortunados en esta batalla sensoriomotora para sobrevivir.

De inicio, es importante reconocer que la ciencia de los sistemas sensoriales y motores es un tanto compleja. Para ayudarnos a entender, estos diversos sistemas se presentan con detalle, pero esperamos de tal forma que no permita que los procesos de los sistemas le resten valor a sus importantes funciones psicológicas. En teoría, la *comprensión* de las funciones psicológicas de los sistemas se debería enriquecer, no entorpecer, al comprender los procesos fisiológicos. En el camino, es posible que entendamos algunos misterios artísticos, como la sonrisa enigmática de la Mona Lisa.

Los sentidos

Los sistemas sensoriales comprenden la visión, oído, olfato y gusto; los sentidos somáticos comprenden una colección de sistemas relacionados con los sentidos corporales, y el enfoque se centra en los sentidos somáticos del tacto y la nocicepción (experimentada como dolor). Cada sistema es responsable de: *a)* detectar eventos físicos en el mundo; *b)* procesar esta información a medida que se transmite al cerebro; y *c)* la construcción psicológica (computación) de la *experiencia* perceptual.

En ocasiones, se hace una distinción entre los “sistemas sensoriales”, que *detectan* los eventos físicos y los “sistemas perceptuales” que *interpretan* dichos eventos. Esta distinción se hace primordialmente por comodidad, ya que no existe una separación inequívoca entre la detección y la interpretación (p. ej., la interpretación puede influir en la detección; esta influencia descendente se verá en el contexto del dolor).

La etapa inicial de la sensación se lleva a cabo por medio de *receptores sensoriales*. Los eventos físicos que llevan la información a estos receptores sensoriales son luz (vista), ondas de presión (oído), presión mecánica (tacto) y químicos (gusto y olfato). Estos receptores se reducen a: *a)* *quimiorreceptores*, sensibles a los químicos (gusto y olfato; y algunos receptores especializados de la piel); *b)* *mecanorreceptores*, sensibles a los sucesos mecánicos (tacto y oído); y *c)* *fotorreceptores*, sensibles a la luz (vista). La primera etapa del procesamiento es común a todos los sistemas sensoriales: el receptor sensorial traduce los eventos físicos a señales eléctricas que el cerebro puede interpretar; éste es el proceso de la *transducción sensorial*.

Por lo general se dice, de manera justificada, que la vista es el más importante de todos los sentidos; probablemente el que menos querríamos perder y el que está implicado



PREGÚNTASE

En términos de la experiencia cotidiana, ¿cómo es que los sentidos trabajan en conjunto?

en un gran número de funciones psicológicas. Por estas razones, es el sistema sensorial que usualmente se discute primero; sólo después es que se presentan los otros sistemas, a menudo en mucho menos detalle. Debido a que es el más detallado —se sabe más acerca de la vista que de cualquiera de los otros sentidos— es posible que sea el más difícil de entender. Por esta razón, y porque comparte muchas características con otros sistemas sensoriales, presentaremos la vista al último, no al principio. Aunque ésta no es una decisión típica en la organización de un capítulo acerca del sistema sensorial, tenemos la esperanza de que estaremos en una mejor posición para comprender este sistema una vez que se hayan resumido las propiedades básicas de los demás sistemas.

Sentidos somáticos: táctiles (tacto y dolor)

El sistema sensorial somático es sensible a estímulos que inciden sobre los tejidos y órganos del cuerpo. Existen diferentes sentidos somáticos. Por ejemplo, la *cinestesia* proporciona información acerca de la posición del cuerpo y tiene receptores en las articulaciones, tendones y músculos; los receptores de estiramiento en los músculos esqueléticos detectan cambios en la longitud del músculo; los receptores de estiramiento en los tendones miden la fuerza ejercida por los músculos; y los receptores dentro de las articulaciones entre los huesos son sensibles a la magnitud y dirección de los movimientos de las extremidades. Otro ejemplo tiene que ver con los receptores dentro y alrededor de los órganos, que conducen a sensaciones como dolores de estómago. En esta sección se describe el sentido táctil, que se refiere a la percepción de la localización, tamaño y textura de objetos mecánicos que entran en contacto con la piel. Los sentidos cutáneos incluyen diversas submodalidades que tienen diferentes funciones.

La función evolutiva del sentido táctil es permitir que el animal identifique diversos tipos de objetos (p. ej., serpiente o manzana) y que evite estímulos dañinos; además, también es necesario para el control de movimientos motores finos (p. ej., de los dedos).

Tipos de receptores

En la piel se localizan las puntas de *neuronas somatosensoriales* sensibles a diferentes calidades de estimulación táctil (cutánea): *a*) presión, *b*) vibración, *c*) calentamiento y enfriamiento y *d*) daño tisular. *a*) La presión se ocasiona a partir de la deformación mecánica de la piel, lo que proporciona información acerca de fuerza y dureza; *b*) la vibración se produce al frotar una superficie texturizada (p. ej., con los dedos), lo que proporciona información acerca de la rugosidad; *c*) la temperatura se ocasiona por los cambios en el frío o calor de un objeto; y *d*) el daño a los tejidos se ocasiona por eventos físicos que destruyen el tejido, mediados por las *neuronas nociceptivas*. En ocasiones, al conjunto de estas neuronas se le denomina *células del ganglio de la raíz dorsal* (GRD), debido a la localización de los cuerpos celulares a lo largo de la médula espinal (otras neuronas, las de la cara, por ejemplo, ascienden por el cuello por medio de los nervios craneales). Cada clase de células GRD detecta información que se transmite a regiones cerebrales específicas para procesamiento adicional: al homúnculo sensorial (véase capítulo 3).

Como se muestra en la figura 5.1, existen diferentes terminaciones neuronales: algunas son neuronas sencillas (neuronas nociceptivas); en contraste, el receptor del folículo piloso consiste de una terminación neuronal envuelta alrededor de la raíz del pelo, y detecta la deflexión del pelo.

El proceso del tacto (presión y vibración) es el resultado de que se doble la punta del receptor sensorial, relativo al axón, por medio de una presión externa: esta estimulación ocasiona que se despolarice la membrana de la neurona receptora que, si se alcanza el

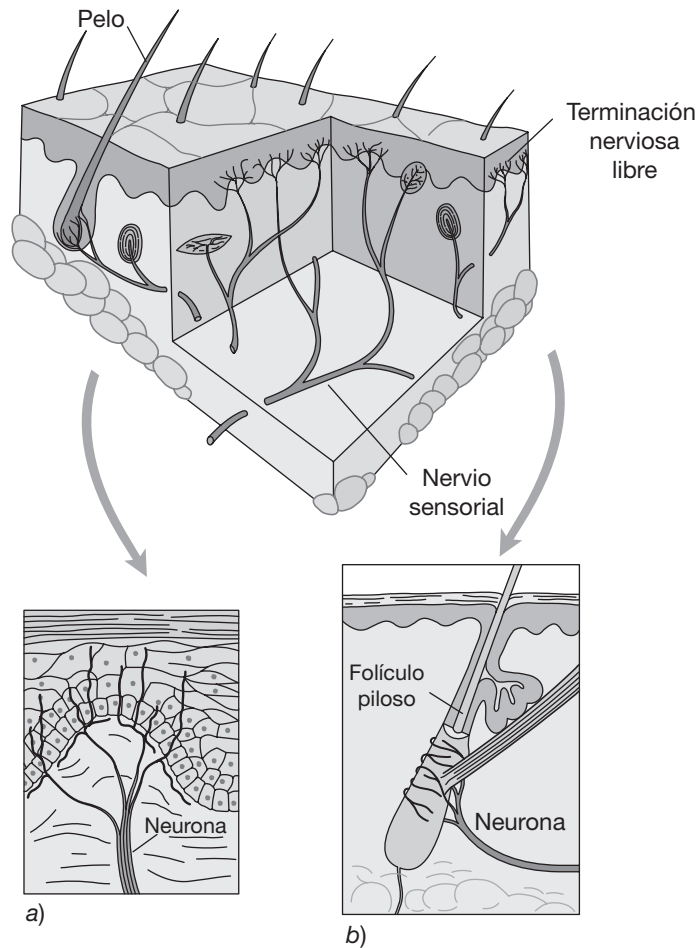


FIGURA 5.1

Receptores sensoriales del dolor y del pelo. Éstos son diferentes tipos de receptores somatosensoriales en la piel. Se muestran a) una neurona sencilla de terminación libre, y b) un receptor de folículo piloso con una terminación neuronal envuelta alrededor de la raíz del pelo.

umbral de excitación, puede dar por resultado un potencial de acción. Se ve un efecto similar en los receptores de temperatura (estos se encuentran enterrados a nivel más profundo en la piel). En el caso del daño tisular y del dolor, una variedad de estímulos puede conducir a que se inicie un potencial de acción, incluyendo la estimulación mecánica intensa. Cuando las células sufren daños, sintetizan *prostaglandina* (un tipo de hormona que primero se descubrió en la glándula de la próstata), que sirve para sensibilizar a las terminaciones nerviosas libres a otro químico (histamina), también liberado por las células dañadas. (La aspirina alivia el dolor porque interfiere con la síntesis de las prostaglandinas.)

Una importante característica de los receptores táctiles es su sensibilidad a los cambios en estimulación. De hecho, la mayoría de los receptores se adaptan rápidamente y sólo detecta cambios. Si los receptores somatosensoriales no se adaptaran con rapidez, estaríamos conscientes de todos los estímulos que incidieran sobre nuestra piel, lo que llevaría a un desperdicio de recursos de procesamiento. Sin embargo, algunos receptores (p. ej., nociceptores en el dolor) se adaptan de manera muy lenta, si es que lo hacen. En términos evolutivos, es sensato dejar de prestar atención a la sensación de los pies sobre el piso, pero no al daño de tejidos el cual, si se ignora, podría llevar a una reducción en aptitud genética.¹

Tipos de fibras

Existen diferentes fibras nerviosas que se conectan a los distintos tipos de receptores en la piel, músculos y órganos internos. Estas fibras aferentes vienen en distintos tamaños, que se relacionan con la velocidad de la conducción del nervio. En orden decreciente según su tamaño, la más grande es la fibra A-alfa, ocupada de la propiocepción (músculos); las fibras A-beta transmiten información relacionada con el tacto; las fibras A-delta llevan información relacionada con dolor y temperatura; y las fibras nerviosas C conducen información en cuanto a dolor, temperatura y comezón. Mientras más gruesa la fibra, mayor su velocidad de conducción. Las fibras A-alfa, A-beta y A-delta están mielinizadas; las fibras C no están mielinizadas. Todos hemos tenido la experiencia de golpearnos la pierna contra una superficie dura: primero, sentimos el toque (mediado por las grandes y rápidas fibras mielinizadas) y sólo después, pasado un tiempo, sentimos el dolor, mediado por fibras no mielinizadas más lentas; la señal nerviosa viaja más lento que caminar a un ritmo de 3.22 km por hora. La señal en las fibras más veloces se transmite a velocidades que se encuentran entre la de un velocista olímpico y la de un avión.

Campos receptores

Independientemente del tipo, cada receptor tiene su propio campo receptor: ésta es el área de la piel a la que es sensible. La densidad de las ramificaciones de la neurona receptora es mayor al centro y menor hacia la periferia (figura 5.2). La frecuencia de los potenciales de acción de las neuronas receptoras individuales, así como su patrón de descarga en relación con otros receptores sensoriales, produce una representación neural que proporciona información precisa acerca de la posición del objeto sobre la piel. El homúnculo sensorial (véase capítulo 3) muestra que, en la corteza somatosensorial, existe una representación espacial receptor-corteza de la superficie sensorial del cuerpo que se procesa a nivel cortical. Si las neuronas corticales se estimulan de manera individual,

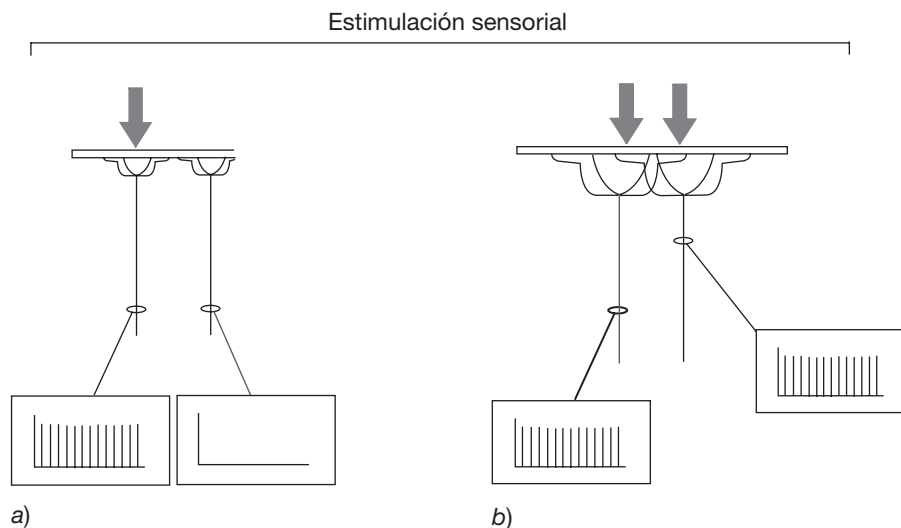


FIGURA 5.2

Densidad de las ramificaciones receptoras. Cada receptor tiene su propio campo de recepción: ésta es el área de la piel a la que es sensible. La densidad de las ramificaciones de la neurona receptora es mayor al centro y menor hacia la periferia. Algunas neuronas tienen un área muy limitada de sensibilidad a), mientras que otras neuronas son sensibles a la estimulación de un área mayor b).

esto ocasiona la sensación de tacto sobre esa parte del cuerpo representada por esa neurona somatosensorial (se proporcionaron ejemplos de este fenómeno en el capítulo 3).

Los campos receptores varían en tamaño. Los campos receptores más pequeños se asocian con una mayor agudeza táctil (p. ej., puntas de los dedos y lengua); y existen más neuronas en la corteza somatosensorial para procesar este nivel más elevado de información. La agudeza se mide por la capacidad para discriminar entre uno y dos puntos de estimulación. La distancia espacial mínima a la que la discriminación se encuentra confiablemente por encima de la casualidad es el *umbral de dos puntos*, es decir, la distancia más corta de separación a la cual se puede sentir que existen dos puntos independientes que están tocando su cuerpo. Estos umbrales varían enormemente a lo largo del cuerpo: los dedos tienen una elevada agudeza, la espalda una agudeza baja; a partir del homúnculo sensorial es evidente que algunas partes del cuerpo reciben un mayor procesamiento cortical. Así, la estimulación de diferentes partes del campo receptor proporciona información acerca de la localización exacta del estímulo: la estimulación de la periferia de otros receptores añade aún más información acerca de la localización del estímulo. La figura 5.3 muestra estos diferentes umbrales de dos puntos.

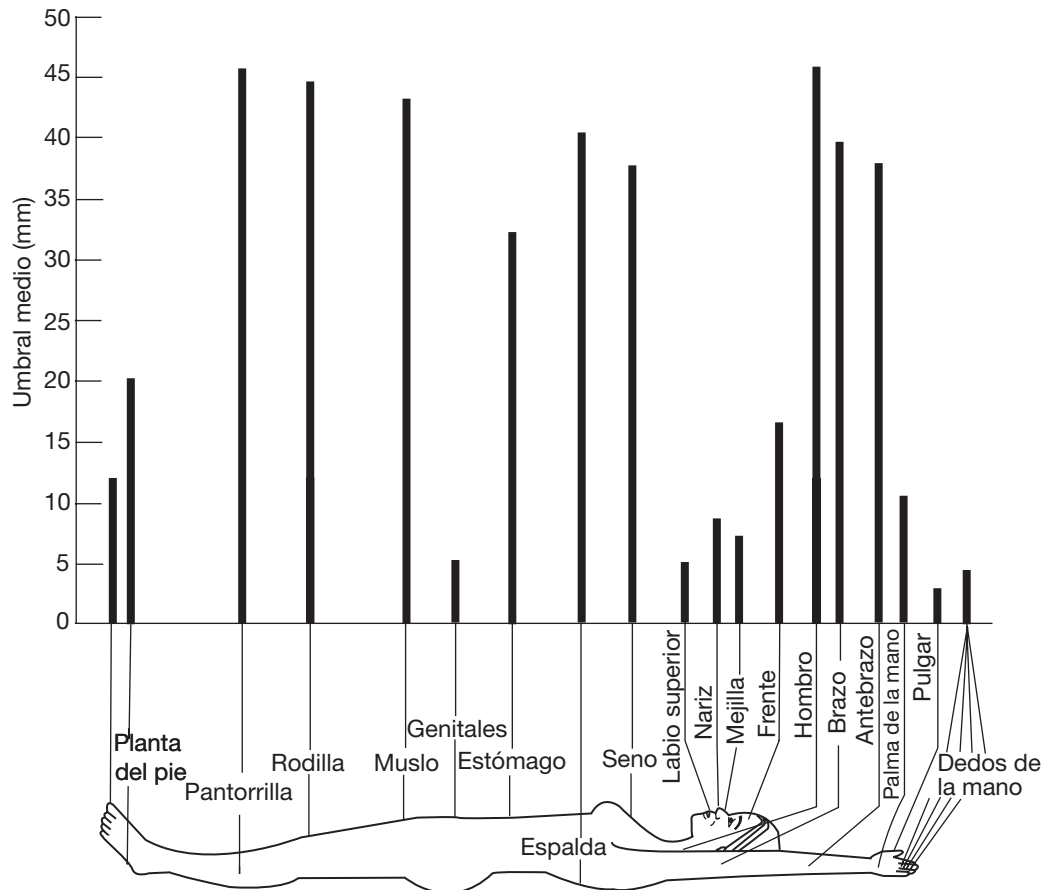


FIGURA 5.3

Umbrales de dos puntos a lo largo de la superficie del cuerpo. Los campos receptores varían en tamaño, y los campos receptores más pequeños se asocian con una mayor agudeza táctil. La agudeza se mide por la capacidad de discriminar entre uno y dos puntos de estimulación: la distancia espacial a la que la discriminación se encuentra confiablemente por encima de la casualidad es el *umbral de dos puntos*, definido como la distancia más corta de separación a la cual se puede sentir que dos puntos independientes están tocando la piel. Como se muestra, estos umbrales varían en gran medida a lo largo del cuerpo. (Adaptado de Toates, 2001.)

Los sentidos somáticos y el cerebro

Los axones receptores somatosensoriales provenientes de la piel, los músculos o los órganos internos ingresan al SNC a través de los nervios espinales; los receptores localizados en la cara y la cabeza ingresan a través del quinto nervio craneal. Los cuerpos celulares de las neuronas están localizados en los *ganglios de la raíz dorsal* (GRD) y en los *ganglios de los nervios craneales* (en el caso de los nervios craneales). Los axones que transmiten información localizada (p. ej., tacto fino) ascienden a través de las columnas dorsales de la médula espinal a los núcleos localizados en la parte inferior del bulbo raquídeo; de ahí, los axones atraviesan el cerebro y ascienden a los *núcleos ventrales posteriores* del tálamo (Carlson, 1998). Los axones del tálamo se proyectan a la *corteza somatosensorial* (tanto primaria como secundaria) (figura 5.4). (Los axones que transmiten información mal localizada, como el dolor o la temperatura, toman una vía ligeramente diferente hacia los núcleos ventrales posteriores del tálamo [Carlson, 1998].)

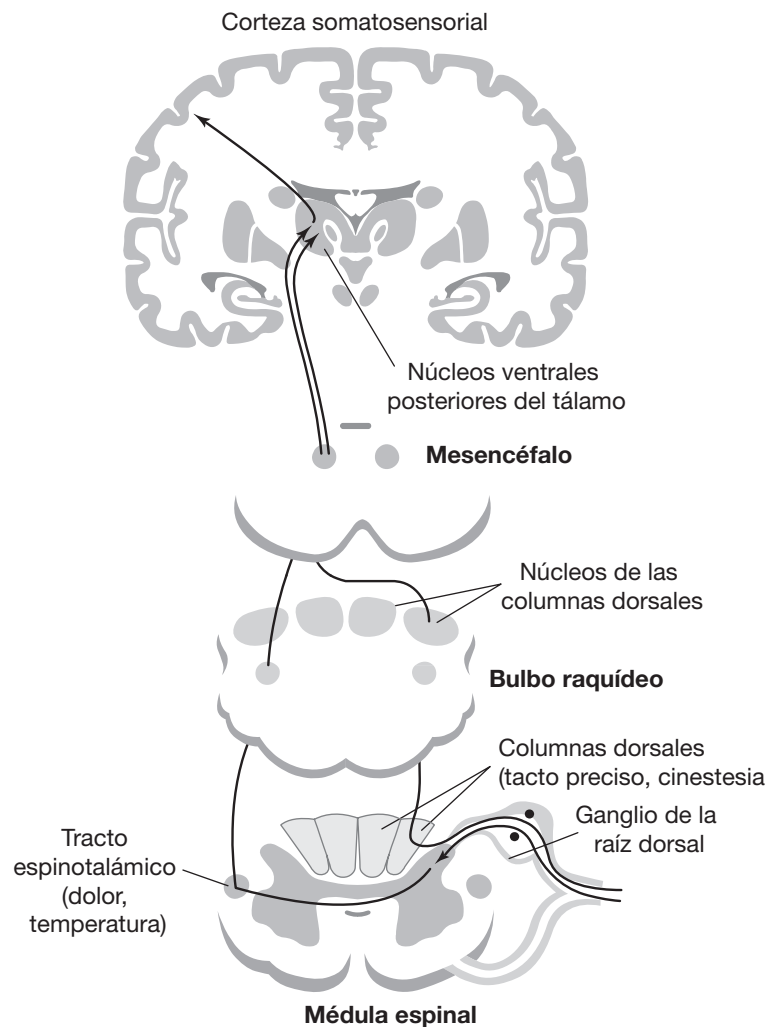


FIGURA 5.4

Vías del SNC. Los receptores de los axones somatosensoriales ingresan en el SNC a través de los nervios espinales. Los cuerpos celulares de las neuronas se localizan en los *ganglios de la raíz dorsal* (GRD) y sus axones ascienden a través de las columnas dorsales de la médula espinal a los núcleos del bulbo raquídeo inferior; del bulbo raquídeo, los axones atraviesan el cerebro, a través del mesencéfalo y ascienden a los *núcleos ventrales posteriores* del tálamo, y de allí a la corteza somatosensorial.

La *corteza somatosensorial secundaria* difiere de la *corteza somatosensorial primaria* en cuanto al tipo de campos receptores, donde las neuronas de la corteza somatosensorial secundaria responden a características más complejas y menos ligadas a regiones sensoriales específicas; algunas neuronas responden a formas específicas y parece que la entrada de información se compara con las memorias almacenadas de las características táctiles de los objetos.

Los campos receptores de las neuronas GRD están compuestos de una región excitatoria, definida por sus terminaciones en la piel. Sin embargo, a medida que la información asciende por la vía somatosensorial, se da un procesamiento adicional. Existen neuronas en el bulbo raquídeo, cuya actividad depende de la actividad de las neuronas GRD, que tienen propiedades de campo receptor que son más complejas: la estimulación del centro del receptor sin una estimulación de las células circundantes produciría la máxima entrada excitatoria de ENCENDIDO. Dentro de la vía somatosensorial, existe una inhibición lateral entre células. El patrón de información obtenido de un procesamiento ENCENDIDO/APAGADO es importante en la localización de la posición de la estimulación (figura 5.5).

Nuestra discusión de los sentidos táctiles ha supuesto que la información fluye de los receptores cutáneos en la piel, por la médula espinal, el bulbo raquídeo y el tálamo, y que después pasa a la corteza para su procesamiento. Ésta es una explicación *ascendente*. En la actualidad, las investigaciones muestran que el procesamiento descendente también es relevante: la información sensorial se detecta e interpreta por medio de la comparación con representaciones en la memoria (p. ej., lectura de escritura Braille). Las influencias descendentes son de especial importancia en el caso del dolor.

Dolor

A primera vista, el dolor debería ser el sentido somático más fácil de comprender en términos de procesos ascendentes: nos cortamos un dedo y se envían señales nociceptivas a la médula espinal y el cerebro lo que procesa es la experiencia del dolor. Como respuesta adecuada, podríamos retroceder del estímulo nociceptivo (este arco reflejo ocurre antes de la experiencia del dolor), o bien podríamos realizar una acción más compleja (media-

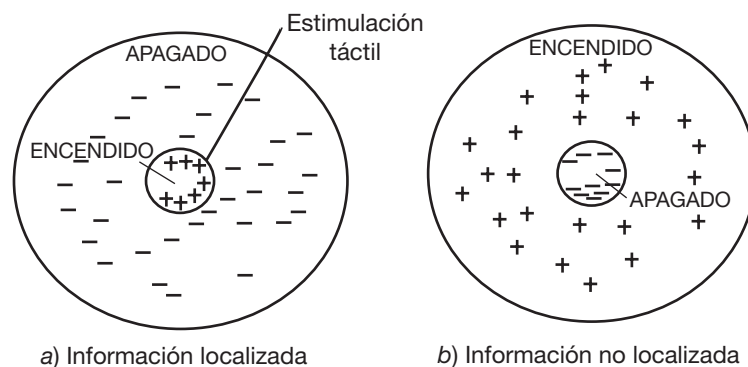


FIGURA 5.5

Efectos de ENCENDIDO/APAGADO en el bulbo raquídeo. En el bulbo raquídeo se da la integración de la información proveniente de diversas fuentes de entrada neuronal. Las neuronas en el bulbo raquídeo, cuya actividad depende de la actividad de las neuronas GRD, tienen complejos campos receptores: la estimulación del centro del receptor sin estimulación en las células circundantes produce la máxima entrada excitatoria de ENCENDIDO a); otras células muestran el patrón contrario b). El patrón de información obtenido a partir de un procesamiento de ENCENDIDO/APAGADO es importante para la localización de la posición de la estimulación.

da por la corteza). Pero esta explicación del dolor es demasiado simplista y, en ciertos aspectos, incorrecta.

Teoría de la puerta de control del dolor

La importante teoría de Melzack y Wall (1965, 1984) en cuanto al dolor enfatiza la necesidad de tomar en cuenta la interacción entre los factores fisiológicos y psicológicos. Su “teoría de la puerta de control” acerca del dolor postula que la información sensorial no viaja por medio de una sencilla vía de la piel a la médula al cerebro; plantean que existe una compleja interacción entre vías sensoriales ascendentes e influencias neurales descendentes. De manera importante, el cerebro tiene el poder de influir la *experiencia* del dolor. Diversas observaciones señalan a la influencia psicológica descendente en el control del dolor. Primero, la hipnosis puede reducir el dolor (incluso eliminarlo durante cirugía). Segundo, gran cantidad del dolor crónico es *neuropático*, es decir, ocasionado por problemas en el SNC (p. ej., un nervio comprimido en la médula espinal), lo que ocasiona la sensación de dolor periférico. Tercero, con frecuencia se experimenta dolor en miembros después de que han sido amputados (dolor *fantasma*); este tipo de dolor señala la importancia de una representación neural (memoria) que se puede activar de manera central sin involucrar la presencia de estímulos dolorosos o la acción de los receptores del dolor (nociceptores). En la actualidad, las terapias psicológicas para el manejo del dolor crónico son comunes. La teoría de la puerta de control del dolor se muestra en la figura 5.6.

Pero, ¿por qué el cerebro reduciría la señal de daño tisular? ¿No tendría más sentido intensificar el dolor con el fin de motivar reacciones defensivas inmediatas? Se podría especular que, en el momento de un grave daño tisular (p. ej., el ataque salvaje de un depredador), no sería adaptativo experimentar un alto grado de dolor ya que esto tendería a entorpecer la respuesta pelear-huir-congelarse mediada por el sistema de temor (véase capítulo 17); además, un animal que experimentara dolor le indicaría al depredador que está gravemente herido y así alentaría un ataque posterior. Por tanto, es posible que la supresión temporal del dolor tenga una función adaptativa. Los efectos fisiológicos del dolor (p. ej., reposo, activación del sistema inmune; véase capítulo 6) serían adaptativos sólo después, al estar fuera de peligro. Es un hecho sorprendente que en ocasiones, durante una batalla, los soldados sólo se dan cuenta de que están gravemente heridos cierto tiempo después del trauma inicial.



PREGÚNTASE

¿Qué razón podría existir para que la *experiencia* de la sensación (p. ej., dolor) persistiera largo tiempo después de la activación de los receptores?

El sistema del gusto

Cada día experimentamos muchos sabores diferentes y con frecuencia nos topamos con sabores nuevos. Por tanto, es sorprendente que estas variadas y ricas experiencias gustativas se procesen a partir de cuatro sabores primarios: *dulce*, *salado*, *agrio* y *amargo* (recientemente se ha aislado un quinto tipo de receptor para el sabor de *umami*:² Chaudhari, Landin y Roper, 2000). Estos sabores son el resultado *psicológico* final del procesamiento neural iniciado por los distintos receptores químicos. Así, no degustamos la dulzura de manera directa, sino que inferimos esta calidad a partir de una subclase de moléculas a las cuales es sensible el receptor de dulce. Esta capacidad de experimentar muchos sabores diferentes a partir de sólo un pequeño número de tipos de receptores permite una economía de la maquinaria neural. Como es el caso en gran parte del campo de la psicología biológica, lo que *experimentamos* como altamente complejo a nivel psicológico, a menudo es el producto de un conjunto relativamente sencillo de procesos

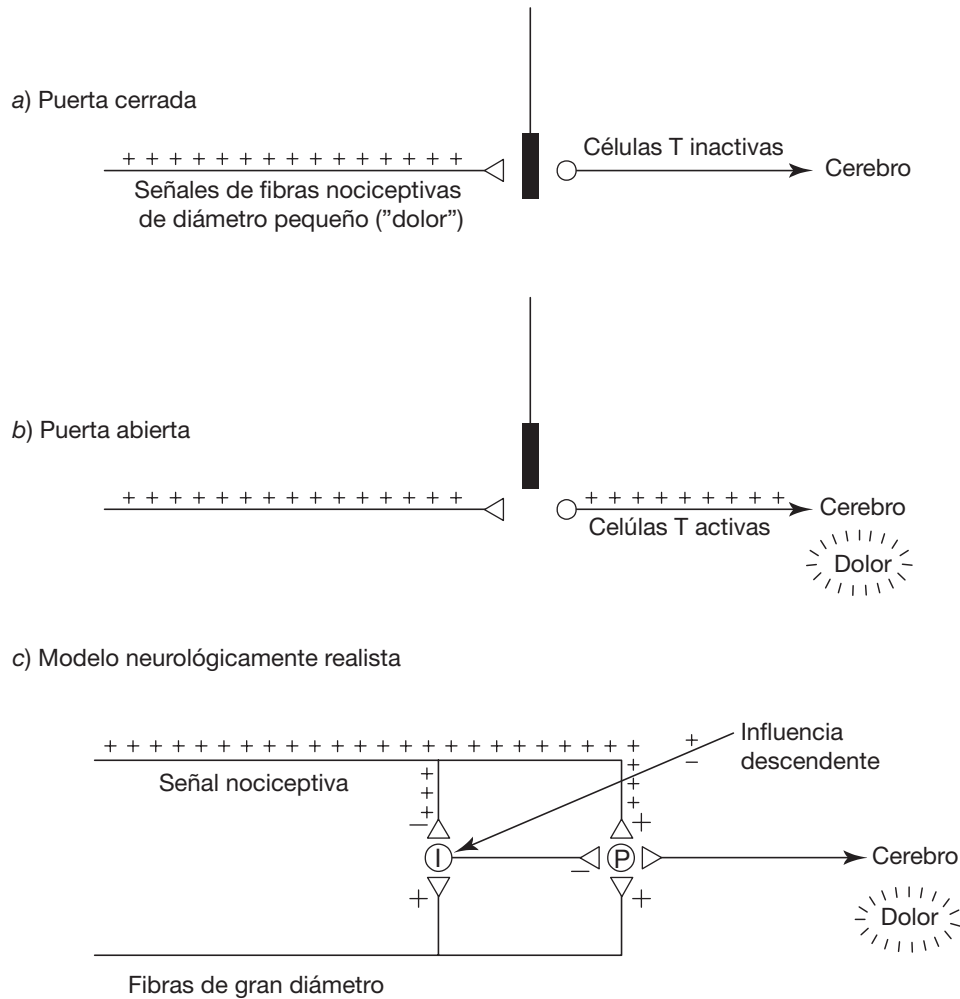


FIGURA 5.6

Sistema de puerta de control. En esta teoría del dolor, la "puerta" se refiere a un mecanismo inhibitorio que bloquea el paso de señales nerviosas ("dolor") de las fibras nociceptivas de diámetro pequeño (vía de transmisión de células T) al cerebro. La probabilidad de que una señal neta de dolor se envíe al cerebro es el producto de: (1) la activación de fibras (nociceptivas) de diámetro pequeño; (2) la activación de fibras (sensoriales de no dolor) de gran diámetro; y (3) influencias descendentes del cerebro. Cuando la puerta está "cerrada", la transmisión de los nervios nociceptivos se encuentra bloqueada a); pero cuando está abierta, se permite la transmisión nerviosa (vía células T), produciendo la experiencia de dolor b). Se muestra un proceso más neurológicamente realista c). Sin estimulación, tanto las fibras de diámetro pequeño como de gran diámetro se encuentran inactivas y se envía una señal inhibitoria (-) a la neurona de proyección (P), que bloquea la activación de las células T (éste es el "estado de reposo" del sistema). Con la estimulación de las fibras de gran diámetro, también se envía una señal inhibitoria a la neurona de proyección porque estas fibras excitan a esta neurona inhibitoria, y no se experimenta dolor alguno. Sin embargo, como se muestra aquí, cuando las fibras de diámetro pequeño se activan, estimulan a la neurona de proyección (+), que a su vez activa a las células T; y, de manera importante, también inhiben a la interneurona inhibitoria, que tiene el efecto de retirar la influencia inhibitoria sobre la neurona de proyección, lo que conduce a su excitación y, por lo tanto, a la activación de células T: el resultado es la experiencia de dolor. También existe una importante influencia descendente del cerebro que bien puede excitar (+) o inhibir (-) la transmisión de información nociceptiva ("dolor").

neurales (adaptativamente ingeniosos). La función adaptativa del gusto es verificar la calidad de los alimentos que se están ingiriendo.

Receptores

Los cuatro tipos de receptores del gusto son sensibles a moléculas químicas (véase figura 5.7). *a)* Lo *dulce* se produce por azúcares e indica la disponibilidad de nutrientes esenciales para el funcionamiento fisiológico. *b)* Lo *salado* se produce por cloruro de sodio (sal común de mesa), así como por otros tipos de sal, de nuevo, esenciales para el funcionamiento fisiológico. Tanto lo dulce como lo salado dan lugar a conductas apetitivas (de acercamiento; es decir, nos esforzamos por obtenerlas cuando nos encontramos en un estado motivacional de insuficiencia). En contraste a estos sabores agradables, lo agrio y lo amargo evocan una respuesta de evitación (es decir, nos esforzamos por evitar estos sabores³). *c)* Lo *agrio* es una indicación común de descomposición en los alimentos (cuando los alimentos se descomponen, producen ácidos) y hemos evolucionado una repulsión natural por alimentos que producen esta sensación. *d)* Lo *amargo* es un sabor común de plantas venenosas (productos de alcaloides). Desde la perspectiva evolutiva por selección natural, es evidente porqué deberíamos evitar los alimentos que produzcan

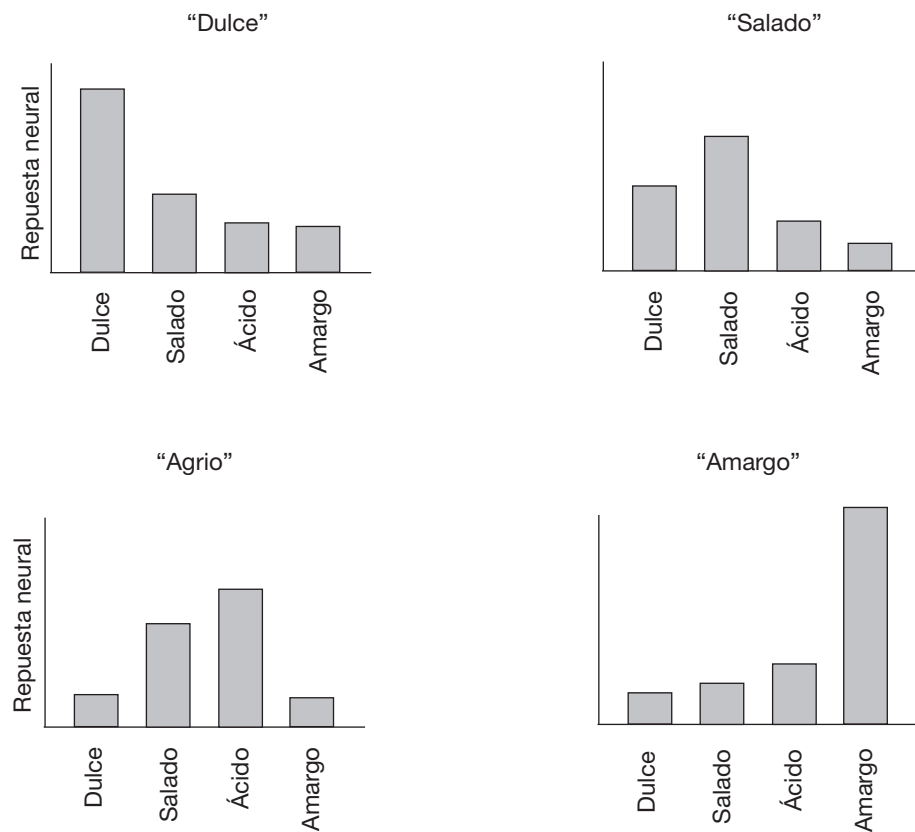


FIGURA 5.7

Reactividad de las papilas gustativas. Los distintos tipos de papilas gustativas tienen respuestas diferentes a las sustancias químicas que evocan sabores dulces, salados, agrios y amargos. La experiencia del gusto es un producto del procesamiento cerebral y no una propiedad inherente de los receptores de sabor, que sólo poseen propiedades de sensibilidad diferencial a ciertas clases de sustancias.

estos sabores desagradables: aquellos individuos cuyos genes no codificaron una repulsión instintiva sencillamente se extinguieron. Se han aislado receptores de gusto para lo salado, lo agrio y umami; aún falta describir los receptores de lo amargo y lo dulce a un nivel molecular de análisis (Lindemann, 2001).

La mayoría de los alimentos llamados agrios y amargos no son sabores puros y por lo general incluyen moléculas ya sea saladas, dulces o umami; por tanto, no evitamos todos los alimentos que contienen moléculas agrias o amargas. Los sabores agrios y amargos se utilizan al cocinar porque modifican la percepción de otros sabores, produciendo gustos novedosos y placenteros. Sin embargo, en concentraciones suficientes y aislados de otros químicos que modifican el sabor, lo agrio y lo amargo nos son repulsivos.

Las moléculas químicas se disuelven en la saliva y se enlazan a los receptores (contenidos en las *papilas gustativas*) localizados en distintas partes de la lengua. De hecho, la lengua, el paladar, la faringe y la laringe, todos, contienen papilas gustativas (cerca de 10 000). Cada tipo de receptor de gusto tiene una curva de reactividad característica: aunque todos los receptores responden a todos tipos de químicos, su respuesta máxima es a sólo uno. La percepción del sabor involucra patrones de activación de todos los tipos de receptores: este patrón de activación conjunta es necesario para experimentar sabores complejos. Imagine receptores que respondieran a sólo una clase de químicos (p. ej., dulces). ¿Cómo sabría el cerebro si estuviera presente una pequeña o gran cantidad del químico? Aunque uno podría pensar en otras soluciones a este problema, la elegante solución de la Naturaleza es la siguiente: si una gran cantidad de moléculas de azúcar activa al receptor dulce de forma máxima y a los receptores no dulces más allá de un umbral específico, entonces el cerebro infiere que hay una alta cantidad de moléculas de azúcar presentes (un bajo nivel sólo activaría al receptor de dulce y no a cualquiera de los otros tres tipos de receptores).

Así, a partir de la presencia de un cierto nivel de molécula química (p. ej., azúcar), el cerebro recibe información acerca de: *a*) el grado de activación del receptor a lo dulce; *b*) el grado de activación de los otros tipos de receptores; y *c*) el patrón de activación diferencial del azúcar de estos otros tipos de receptores (cada uno tiene una sensibilidad diferencial a las otras subclases de moléculas químicas; véase la altura de las columnas en la figura 5.7). Así, el cerebro recibe una rica fuente de información a partir de la cual puede calcular el grado de activación de cada subclase de molécula y el patrón de activación de todas las subclases de moléculas. Un aspecto importante del arte de la cocina es utilizar ingredientes que influyan en este complejo patrón de procesamiento de información.

De la lengua al cerebro

Los receptores del gusto hacen sinapsis con las dendritas de neuronas sensoriales que comunican información al cerebro. Los receptores del gusto se activan cuando la molécula química se enlaza con el receptor especializado de manera llave-cerradura. Una vez que la llave (molécula) se encuentra en la cerradura (receptor), sucede un cambio en la permeabilidad de la membrana del receptor, lo que conduce a un potencial de acción. Cada tipo de receptor del gusto responde a iones distintos en las moléculas; por ejemplo, la sal abre los canales de sodio, lo que conduce a una despolarización y a la liberación de neurotransmisores. Los potenciales de acción viajan a través de los nervios craneales 7, 9 y 10 hasta el bulbo raquídeo (específicamente, al *núcleo del tracto solitario*, NTS); aquí, los axones terminan y hacen sinapsis con neuronas cuyos axones viajan a una región específica del tálamo (*núcleo ventral posteromedial del tálamo*); la información del tálamo se proyecta a la corteza gustativa (del gusto). También hay proyecciones neurales que van a la amígdala y al hipotálamo, que se encuentran al servicio de la activación emocional y de las funciones reguladoras básicas, respectivamente (figura 5.8).

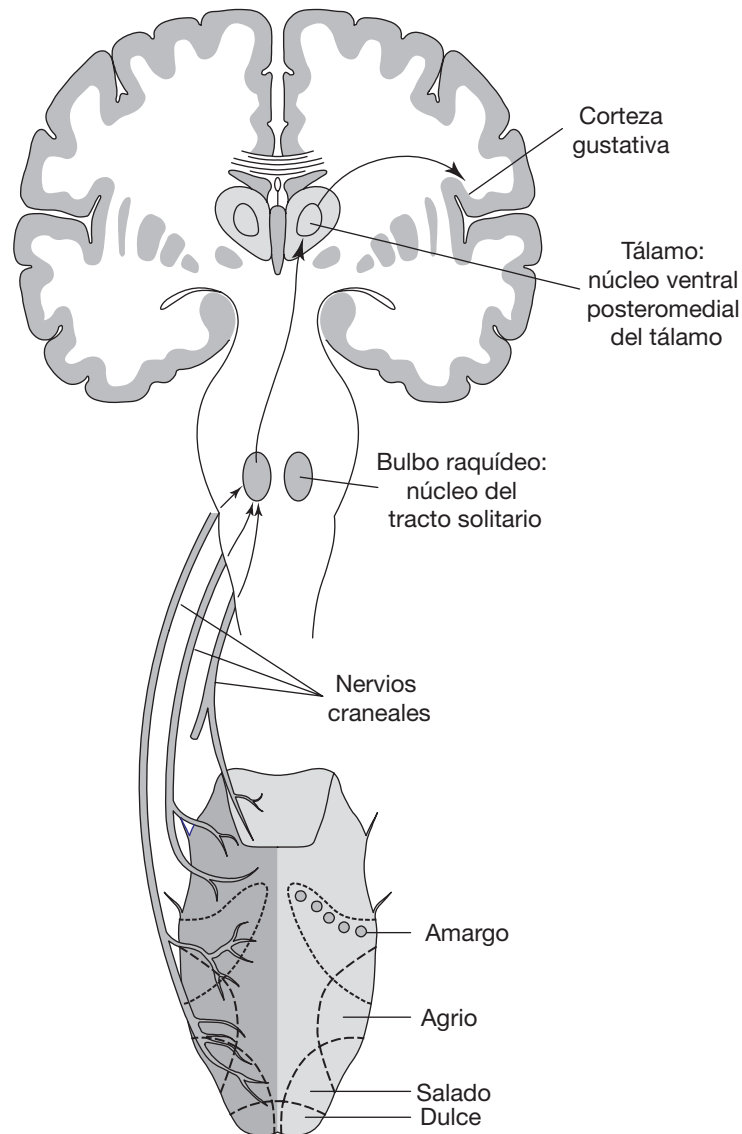


FIGURA 5.8

Vía receptor-bulbo raquídeo-tálamo-corteza. Localización de los diferentes tipos de papilas gustativas en la lengua. Una vez que se activan las papilas gustativas, las señales nerviosas se transmiten a través de los nervios craneales hasta el bulbo raquídeo (al *núcleo del tracto solitario*, NTS), donde hacen sinapsis para viajar a una parte del tálamo denominada *núcleo ventral posteromedial del tálamo*, antes de proseguir a la corteza gustativa para su procesamiento final.



¿Qué tan exuberante es la experiencia del gusto generada tan sólo por un número pequeño de tipos de receptores?

La distribución de las neuronas sensibles al gusto en el núcleo del tracto solitario y en el tálamo se asemeja al que se encuentra en la superficie de la lengua; sin embargo, su distribución es menos sistemática en la corteza, aunque parecen existir columnas de neuronas que responden a lo dulce y lo salado, y a lo agrio y amargo. El procesamiento del sabor es *sintético* (a diferencia de *analítico*), que combina las calidades de las moléculas para generar la compleja experiencia del gusto. A nivel de procesamiento cortical, aún falta gran cantidad de conocimiento en nuestra comprensión de la manera en que se realiza la computación psicológica del gusto.

El sistema olfatorio: olfato

El olfato se encuentra mediado por el *sistema olfatorio* que, de manera similar al gusto, es sensible a moléculas químicas (aerotransportadas); pero a diferencia del gusto, los estímulos y receptores olfatorios no se dividen en unas cuantas subclases de tipos de moléculas químicas y receptores; existen cientos de tipos distintos de receptores, cada uno de los cuales está especializado para una cualidad olfatoria específica. La experiencia psicológica combinada entre gusto y olfato se denomina *sabor*; sin el sentido del olfato, muchos alimentos tendrían poco sabor (p. ej., la carne de res sabría a cartón salado). Al igual que en el caso de la percepción del gusto, el procesamiento olfatorio es *sintético* y combina calidades de moléculas para generar la experiencia compleja del olfato.

Receptores

Los receptores en la nariz operan bajo un principio de llave-cerradura. Los receptores olfatorios únicamente son sensibles a la forma de ciertas moléculas químicas; el que la llave (molécula química) ocupe la cerradura (receptor) produce actividad dentro de la célula. Existen 50 millones de *receptores olfatorios* en la nariz humana. Durante el proceso de olfateo, aumenta el flujo de aire hacia el interior de la cavidad nasal, al igual que el número de moléculas aerotransportadas. Los receptores olfatorios no sólo transducen la información química, sino que también generan potenciales de acción que la comunican hacia el cerebro para su procesamiento (figura 5.9). Por tanto, forman parte de las neuronas.

Bulbo olfatorio

El bulbo olfatorio se localiza en la base del cerebro, posicionado al final del alargado tracto olfatorio. Cada neurona receptora olfatoria envía un único axón al bulbo olfatorio; ahí hace sinapsis en los *glomérulos olfatorios*. Existen cerca de 10 000 glomérulos, cada uno de los cuales recibe las entradas de un haz de cerca de 2 000 axones. Estos axones viajan al resto del cerebro a través de los tractos olfatorios. Algunos de estos axones tienen terminaciones en el cerebro; otros cruzan el cerebro e ingresan al otro nervio olfatorio para terminar en el bulbo olfatorio contralateral.

Nariz a cerebro

Desde el *bulbo olfatorio* las neuronas transmiten información a diversas regiones del cerebro (p. ej., corteza olfatoria, amígdala e hipotálamo). (El olfatorio es el único sistema con una conexión directa a la corteza, librando el bulbo raquídeo). Las proyecciones a la amígdala (localización de la excitación emocional) proporcionan información veloz acerca del significado emocional potencial de las moléculas que se detectan en el ambiente; las proyecciones al hipotálamo se asocian con la motivación (p. ej., conductas de alimentación y sexuales). Otras proyecciones a la corteza orbitofrontal asocian los olores con la conciencia activa. Los axones del tracto olfatorio viajan de manera directa a otras dos regiones de la corteza límbica: la *corteza piriforme* y la *corteza entorrinal*. La corteza entorrinal envía información al hipocampo y la corteza piriforme la envía al hipotálamo y a la corteza orbitofrontal.

Aun cuando puedan existir varios tipos diferentes de receptores olfatorios, experimentamos muchos más olores debido al procesamiento *sintético* de la información. Esta rica experiencia psicológica se hace posible debido al hecho de que cada odorante

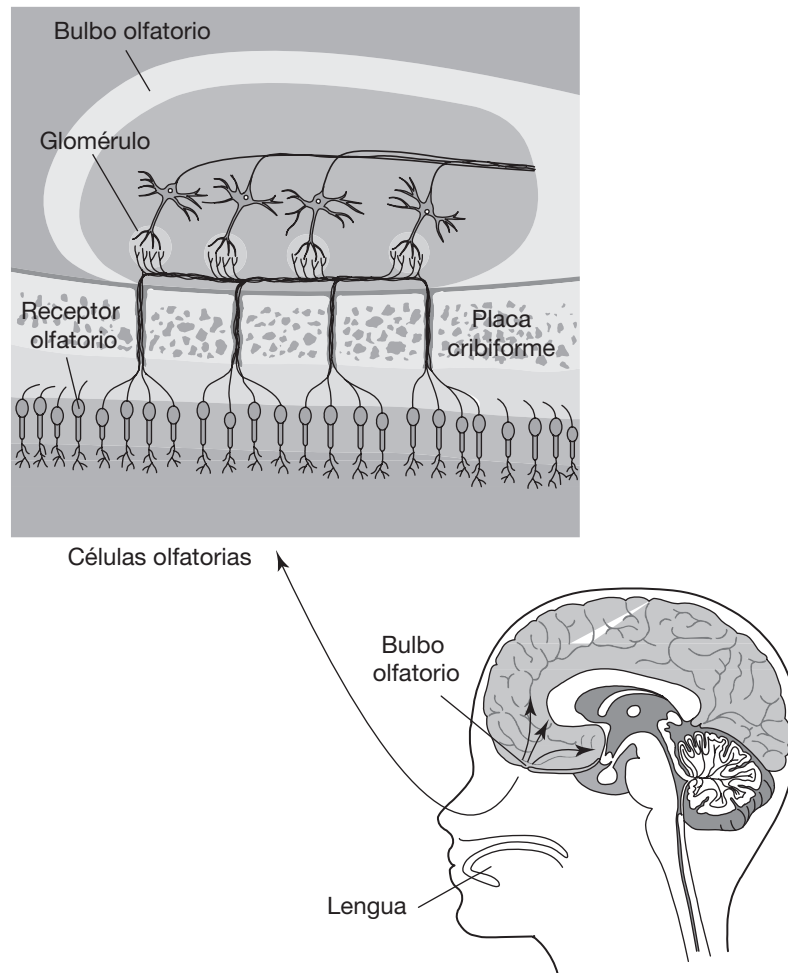


FIGURA 5.9

Nariz, receptores olfatorios/neuronas y bulbo olfatorio. Las moléculas entran a la nariz y estimulan a los receptores olfatorios, cuyos axones viajan al bulbo olfatorio y así sucesivamente a varias áreas del cerebro, incluyendo a la corteza olfatoria, la amígdala, el hipotálamo y la corteza orbitofrontal.

se enlaza con más de un receptor: se enlaza mejor con algunos receptores que con otros (un proceso similar al que se encuentra en el gusto y, como se discute adelante, la vista). Un glomérulo dado recibe información sólo de un tipo de receptor. Así, la experiencia de un olor específico es cuestión del patrón de actividad particular en los glomérulos. A diferencia de los otros sentidos, la manera en que el cerebro procesa estos patrones complejos de información aún no se ha resuelto.

A nivel funcional, es posible que sea deseable asignarle una importancia particular al sentido del olfato. El hecho de que exciten muchos tipos diferentes de receptores sugiere que la sensibilidad a un amplio rango de moléculas químicas era importante en nuestro pasado evolutivo. A diferencia de los sentidos de la vista o el oído, los olores contienen información que no se encuentra tan limitada por el tiempo; sólo podemos ver u oír a un depredador si se encuentra en nuestro ambiente inmediato. Sin embargo, los olores persisten durante periodos más largos y muchos animales marcan su territorio con sus excreciones. Así, los olores proporcionan información acerca de la *probabilidad* de la presencia de los depredadores, ocasionando conductas precautorias. Para la rata, la capacidad de oler al gato y de prepararse para la acción es mucho más importante que

la capacidad de ver u oír al gato cuando ataca; para ese momento, es probable que sea demasiado tarde para escapar.

Feromonas

En muchas especies de animales y plantas, las feromonas sirven como importante canal de comunicación. Las feromonas se detectan por medio del *sistema vomeronasal* (las neuronas de este sistema hacen sinapsis en el bulbo olfatorio). Las feromonas son químicos aerotransportados que tienen la capacidad de alterar las funciones fisiológicas y psicológicas; por lo general no se perciben de manera conciente (pero es posible que algunos olores percibidos de manera conciente también actúen como feromonas). Estos químicos se utilizan para excitar el interés sexual en muchas especies, pero en los seres humanos la evidencia para este tipo de función sexual es básicamente inexistente. Es probable que, con investigaciones posteriores, se aprecie de mejor manera el papel que representan las feromonas en una variedad de funciones en el ser humano (por ejemplo, existe evidencia de que las feromonas influyen el ciclo menstrual; véase capítulo 6). Existe cierta evidencia de que el sudor de los bebés contiene feromonas más preferidas por varones que por mujeres, lo que posiblemente funciona para reducir la agresión de los varones para favorecer la formación de vínculos.



¿Qué información única acerca del ambiente proviene del sentido del olfato?

El sistema auditivo: oído

La discusión anterior reveló que los objetos no poseen sabores propios: simplemente despiden moléculas químicas que se interpretan psicológicamente como sabores. Lo mismo sucede en el sentido del olfato. Pero, ¿qué pasa con la audición? ¿Los objetos emiten sonidos que sencillamente se detectan? ¿El árbol que cae en el bosque emite un sonido independientemente de que haya alguien que lo escuche?

La percepción psicológica del sonido es el resultado de un complejo procesamiento cerebral que involucra la *interpretación* de eventos físicos del mundo exterior, a saber, ondas de presión de aire. Así, el árbol que cae provoca ondas de presión que llegan a los oídos y que el cerebro después procesa para producir la *experiencia* del sonido. Así, los sonidos comprenden una *correspondencia física-psicológica*. A través del instinto y del aprendizaje, se construye una representación neural (memoria) de los diferentes cambios en presión de aire (que corresponden a la experiencia perceptual del sonido) y de su significado psicológico.

Evento físico: presión de aire

El evento físico de lo que al final se interpreta como sonido consiste en la vibración de los objetos; esta vibración ocasiona que el aire circundante se condense y rarefaga (se separe), produciendo ondas de presión de aire que viajan a cerca de 1126 km por hora. Son estos cambios en la presión del aire los que estimulan el sistema auditivo.

La mejor descripción del concepto de la presión de aire se puede realizar con la ayuda de un diapasón. Al golpearlo, vibra, produciendo una onda de compresión, lo que crea un ciclo de presiones altas y bajas en el aire (esta onda se puede mostrar en un osciloscopio). La onda tiene dos características importantes (parámetros): *a) frecuencia* y *b) amplitud*. La frecuencia se relaciona con la longitud de onda (mientras mayor la frecuencia, menos la longitud de onda) de estas presiones altas y bajas de aire; ésta es la cantidad de tiempo que la onda toma para completar un ciclo. La frecuencia se expresa

en número de ciclos por segundo (enunciada en hercios, Hz). Una onda de 50 hercios (50 Hz) completa 50 ciclos en un segundo. Esta frecuencia tiene un sonido muy diferente a una onda de 1 000 Hz. El oído humano es sensible a frecuencias entre 30 y 20 000 Hz (otros animales tienen diferentes rangos de sensibilidad). El segundo parámetro es la amplitud; éste se refiere a la fuerza (magnitud) de la onda (con un diapasón, la magnitud se puede aumentar golpeándolo con más fuerza) (figura 5.10).

Las tres dimensiones perceptuales del sonido son *altura tonal*, *intensidad* y *timbre*. La altura tonal se determina por la frecuencia; la intensidad es la fuerza de la onda (es decir, el grado al que las condensaciones y rarefacciones del aire difieren entre sí); y el timbre proporciona información acerca de la naturaleza del sonido en particular (p. ej., el ladrido de un perro vs. un violín); la mezcla específica de ondas más sencillas determina el timbre.

El problema de la localización del sonido se resuelve de varias maneras. Primero, existen pequeñas diferencias en los tiempos de llegada a ambos oídos; así, mientras más cerca se encuentre la fuente del sonido, más pronto se llevará a cabo la activación de los potenciales de acción en el oído más cercano: la cabeza arroja una *sombra sónica* que

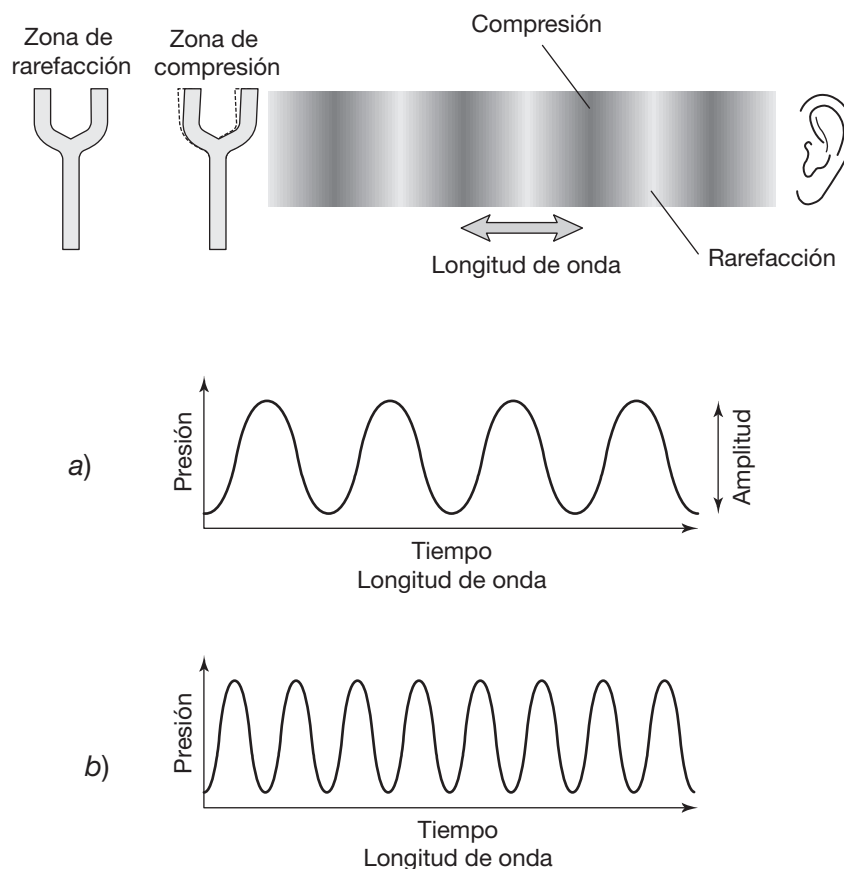


FIGURA 5.10

Presión de aire, diapasones, frecuencia/amplitud de onda. La generación de sonidos (p. ej., con un diapason) produce un cambio en la presión de aire y ondas de sonido a causa de la perturbación de las moléculas de aire. Las zonas de rarefacción y compresión producen la longitud de onda (o frecuencia) del sonido (que es el número de ciclos de rarefacción-compresión por segundo) y que puede variar de baja a) a alta b). Si el diapason se golpea con más fuerza, aumenta la amplitud de la onda, pero no su longitud.

conduce a diferencias en intensidad que proporcionan claves importantes acerca de la localización de la fuente.

A diferencia del gusto, el sistema olfatorio y (como se muestra adelante) el sistema visual, todos utilizan un procesamiento *sintético* (es decir, integran la información entrante), el sistema auditivo utiliza un procesamiento *analítico* : toma las ondas complejas y las transforma en una serie de formas de ondas más simples. Por tanto, la función del sistema auditivo es descomponer una forma de onda compleja en formas de onda más básicas.

Oído externo y medio

El análisis de la forma de onda se logra a través de un procesamiento que se lleva a cabo en diversas partes del oído. La transducción de cambios en la presión de aire a oscilaciones se logra en la *membrana timpánica* (tímpano), que vibra a la misma frecuencia que la presión de aire. Dentro del oído medio hay tres huesos (*osículos auditivos*), que oscilan a causa de las oscilaciones de la membrana timpánica. Los huesos comunican estas oscilaciones a una estructura espiral llena de líquido denominada cóclea en el punto de la *ventana oval* . La membrana que conforma la ventana oval vibra hacia adelante y hacia atrás en armonía con la membrana timpánica. En la ventana oval, los movimientos de uno de los huesos se transducen a cambios de presión en el líquido que llena la cóclea (figura 5.11).

Analícemos estas estructuras con mayor detalle.

Membrana timpánica (“tímpano”)

La *membrana timpánica* vibra a la misma frecuencia que la presión de aire y oscila ante *ondas complejas* (es decir, la forma de onda combinada que llega al oído); esta onda compleja está compuesta de varias ondas sencillas y son estas últimas las que son impor-

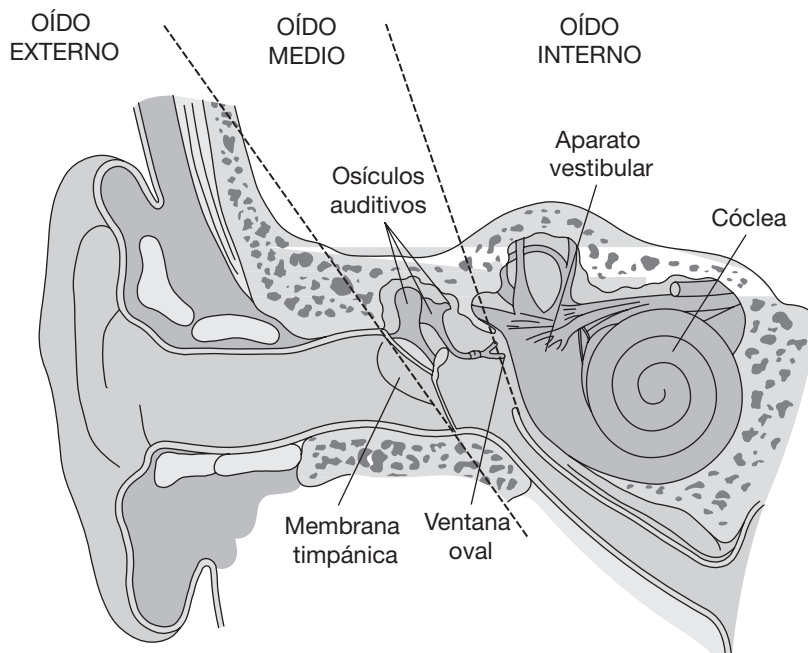


FIGURA 5.11

División del oído en externo, medio e interno. Se muestran las estructuras principales implicadas en la conducción nerviosa de la presión de aire.

tantes en el procesamiento sensorial posterior del tímpano: estas ondas sencillas se pueden extraer de la forma de onda compleja. Ésta es una hazaña bastante notable. Si usted escucha una orquesta, podrá detectar los sonidos de los instrumentos individuales: si sólo se procesara la onda compleja, esto no sería posible; por supuesto, la belleza artística de una orquesta proviene de la integración de orden superior de estos sonidos separados para crear una totalidad de sonido (*gestalt*). A este nivel psicológico, es posible variar la atención de este procesamiento holístico de la *gestalt* al procesamiento parcial de formas de onda específicas (instrumentos). Ésta es la primera etapa de la transducción.

Osículos auditivos

La membrana timpánica activa a los tres huesos localizados en el oído medio; estos osículos se mueven hacia adelante y hacia atrás a causa de la membrana timpánica. En la ventana oval, el tercer osículo comunica las oscilaciones a una estructura espiral llena de líquido denominada *cóclea* (“gran caracol”) (figura 5.12).

Cóclea

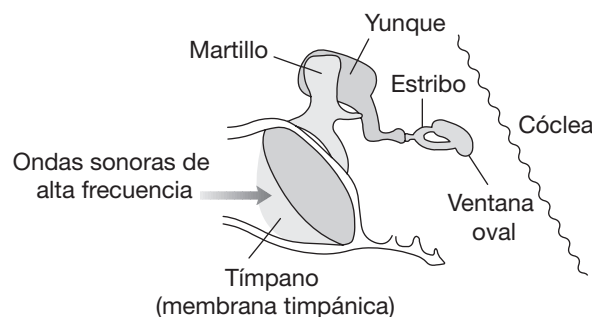
Cuando se presentan ondas de presión de una frecuencia específica en la cóclea, se produce un movimiento hacia adelante y hacia atrás en la *membrana basilar* en una localización específica: esta localización depende de la frecuencia de las vibraciones, una relación denominada *código de localización*. En el caso de frecuencias altas, los desplazamientos de la membrana basilar suceden cerca del extremo que se encuentra fijo (es decir, en la ventana oval); las vibraciones de menor frecuencia ocasionan movimientos en sitios alejados de la ventana oval. Los cambios de amplitud en la presión de aire se representan por una amplitud de desplazamiento de la membrana basilar (figura 5.13).

Relacionados con la membrana basilar, se encuentran receptores sensoriales, células denominadas “células ciliadas”, que forman conexiones sinápticas con neuronas que se proyectan al cerebro como parte del *nervio auditivo* (octavo nervio craneal). Cuando se estimula mecánicamente a las células ciliadas durante el desplazamiento de la membrana basilar, suceden cambios eléctricos en su interior y, por tanto, se disparan potenciales de acción en las neuronas asociadas. Estos potenciales de acción se transmiten a lo largo del nervio auditivo al tallo cerebral.

Los dos tipos de receptores auditivos, las *células ciliadas externas* y las *células ciliadas internas* descansan en el interior y exterior de la espiral de la cóclea, respectivamente. Las células ciliadas como su nombre lo indica contienen *cilios*, que son prolongaciones finas como cabellos dispuestas en filas según su tamaño. La cóclea humana contiene 3 500 células ciliadas internas y 12 000 células ciliadas externas. Las células ciliadas forman sinapsis con las dendritas de las neuronas cuyos axones llevan la información auditiva hasta el cerebro.

FIGURA 5.12

Estructura de los osículos. La membrana timpánica activa a los tres huesos localizados en el oído medio (los osículos auditivos), que a su vez estimulan la cóclea.



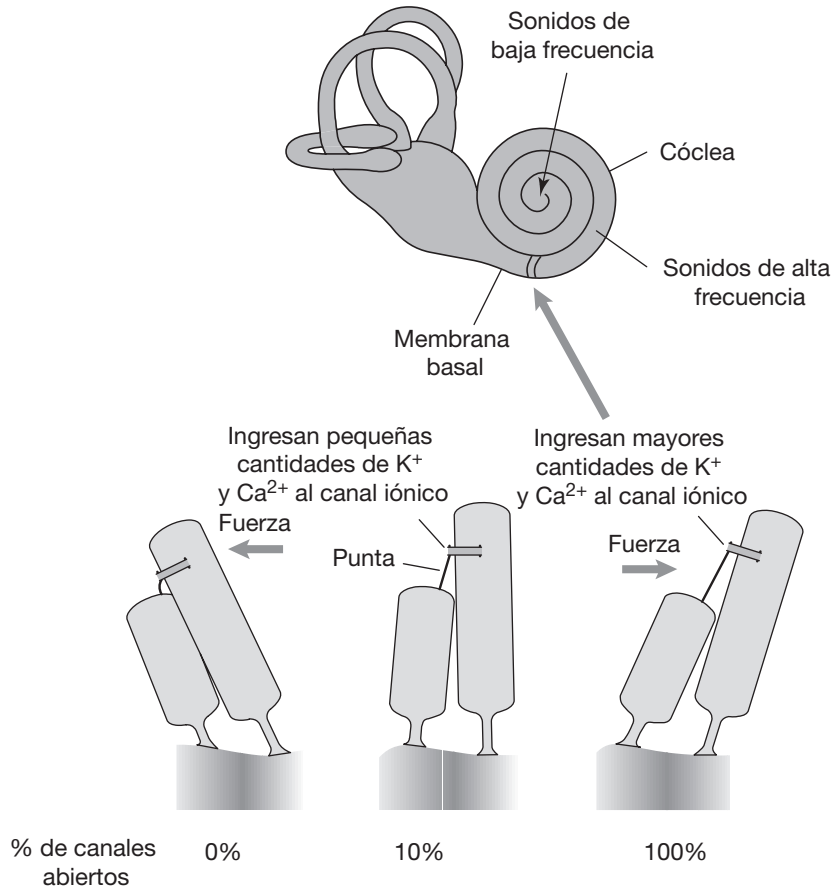


FIGURA 5.13

Estructura de la cóclea y de las células ciliadas. La estimulación de los osículos sobre la membrana basilar activa la cóclea, que envía señales nerviosas al cerebro. Las células ciliadas auditivas se mueven a causa de la presión del sonido ejercida en la membrana basilar. El movimiento hacia las células ciliadas más altas aumenta la tensión en sus puntas, lo cual abre los canales iónicos y aumenta la entrada de iones de potasio (K^+) y calcio (Ca^{2+}); el movimiento hacia las células ciliadas más bajas reduce la tensión de las puntas, que produce el cierre de los canales iónicos. Diferentes regiones de la membrana basal son sensibles a diferentes rangos de presión.

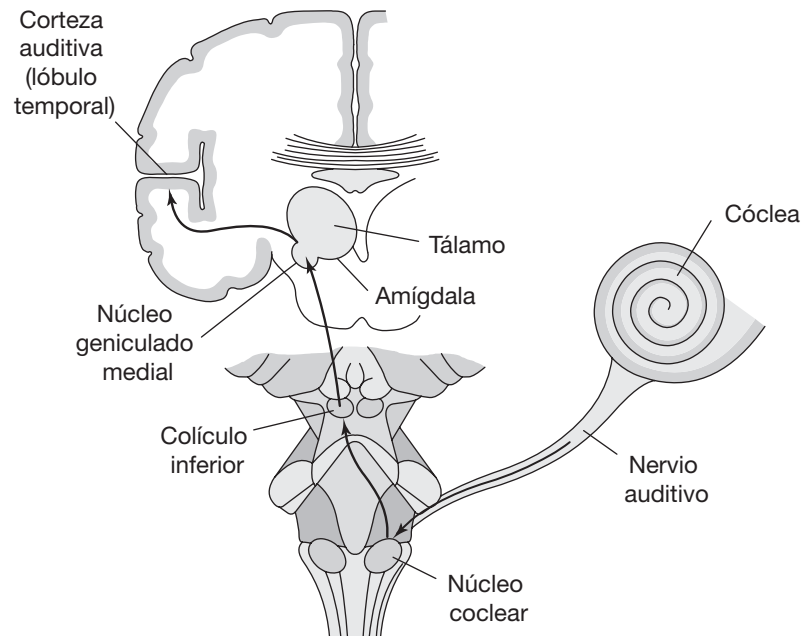
El movimiento de los receptores ciliados produce potenciales de acción. El potencial de reposo de una célula ciliada auditiva es -160 mV. Con el movimiento de los cilios, se abren los canales iónicos y permiten la entrada de potasio (K^+) y calcio (Ca^{2+}) al interior de la célula ciliada. Como resultado, aumenta la liberación de neurotransmisores de las células ciliadas. Por lo general, la sordera es el resultado de la degeneración progresiva de las células ciliadas.

Del oído al cerebro

Una serie de neuronas comunica la información en el nervio auditivo al núcleo coclear, donde se presenta una sinapsis; a continuación, la información asciende a través de varias regiones cerebrales (colículo inferior, núcleo geniculado medial del tálamo) a la corteza auditiva. Existe un entrecruzamiento parcial de la información (es decir, procesamiento contralateral e ipsilateral; figura 5.14).

FIGURA 5.14

La ruta clásica del procesamiento auditivo. (Existe una ruta secundaria que va del tálamo a la amígdala y que está implicada en respuestas rápidas gruesas.)



La intensidad de las ondas de presión se codifica por medio de la velocidad a la que ocurren los potenciales de acción en una neurona particular; neuronas específicas responden a frecuencias de sonido específicas, correspondientes a localizaciones particulares en la membrana basilar (*representación tonotópica*; “tonos” significa tono; “topos” significa localización; es decir, *código de localización*). La intensidad de la presión de aire, que se percibe psicológicamente como la intensidad del sonido, se codifica de dos maneras: una es por medio de la velocidad a la que suceden los potenciales de acción en neuronas particulares; la otra es por los diferentes umbrales de activación neuronal (algunas neuronas sólo se activan con sonidos de alta intensidad).

La ruta oídos-tálamo-corteza auditiva se denomina *vía clásica*. Sin embargo, de forma adicional, existe una vía que va del tálamo a la amígdala, que es la localización esencial del procesamiento emocional. Esta vía es veloz y está implicada en la reacción defensiva, en especial en la rápida estimulación del temor. La vía más lenta a través de la corteza auditiva que después va a la amígdala también representa un papel, proporcionando un análisis refinado de la amenaza.

Existen complejos procesos computacionales implicados en el análisis cortical del sonido y el aprendizaje, y tienen gran importancia en el reconocimiento y procesamiento eficaz de sonidos nuevos (p. ej., al escuchar una nueva voz). Este ejemplo de *aprendizaje perceptual* es necesario para la extracción de características, que implica extraer los aspectos sobresalientes del sonido para análisis adicional.



PREGÚNTESE

¿Realmente puede ser cierto que un árbol que cae no emite un sonido si no hay nadie que lo oiga?

El sistema visual: vista

La discusión anterior de los sentidos sensoriales es relevante para el sistema visual. De inicio, lo que vemos no es sencillamente lo que se encuentra allá afuera en el mundo real: del mismo modo que un árbol que cae no emite un sonido —al menos hasta que el sistema

auditivo procesa los cambios de presión de aire para producir la percepción del sonido— la sangre realmente no es roja, los limones maduros realmente no son amarillos y el pasto realmente no es verde (y tampoco es más verde en el jardín del vecino). Estas *experiencias* psicológicas se construyen a partir de la entrada de información sensorial que nos proporciona una *correspondencia física-psicológica* adecuada del mundo externo.

Existe una cantidad enorme de energía física dentro del mundo de la cual no estamos concientes en lo absoluto. Este hecho es especialmente válido en el caso del sistema visual. Las longitudes de onda fuera de nuestro rango de sensibilidad carecieron de importancia en términos evolutivos, por lo que no existieron presiones de selección sobre la adaptación de mecanismos que fueran sensibles a ellas. La radiación que se encuentra dentro del rango visual proviene de los objetos dentro de nuestro ambiente que tienen implicaciones de supervivencia (p. ej., depredadores y parejas potenciales). El sistema visual es sensible a las propiedades de la luz, detectadas en el ojo mediante *fotorreceptores*. La luz se define en términos de dos parámetros: *a) longitud de onda* (o frecuencia) y *b) amplitud*. Éstas son las dos dimensiones físicas que dan lugar a la experiencia psicológica de la visión.

Comprender la visión se dificulta un tanto cuanto por la falta de esfuerzo con la que lo hacemos; de manera típica, las personas miran un objeto y ven lo que aparenta estar allí. Sin embargo, la visión no es así de directa y lo que “vemos” es el producto final de un elevado nivel de extracción, análisis e interpretación de características. Por ejemplo, una longitud de onda de 650 nanómetros (nm) conduce a la percepción del color rojo, pero no hay ninguna “rojez” en esta longitud de onda, ni ninguna rojez en los objetos que reflejan esta longitud de onda.

Luz: dimensiones físicas

De manera constante nos vemos bombardeados por radiaciones electromagnéticas (p. ej., provenientes del espacio exterior y de transmisores de radio). Esta radiación varía en longitud de onda (definida en términos de nanómetros, nm). Somos insensibles a la mayoría del espectro electromagnético: sólo tenemos sensibilidad a una pequeña porción que se encuentra aproximadamente entre los 380 y los 760 nm (véase figura 5.15). La luz viaja a una velocidad de 300 000 kilómetros por segundo que, según el testimonio experto de Einstein, es constante.

Luz: dimensiones psicológicas

El color *percibido* de la luz está determinado por tres dimensiones: *tinte*, *saturación* y *brillantez* o *intensidad*. La longitud de onda de la luz determina el *tinte*; la luz también

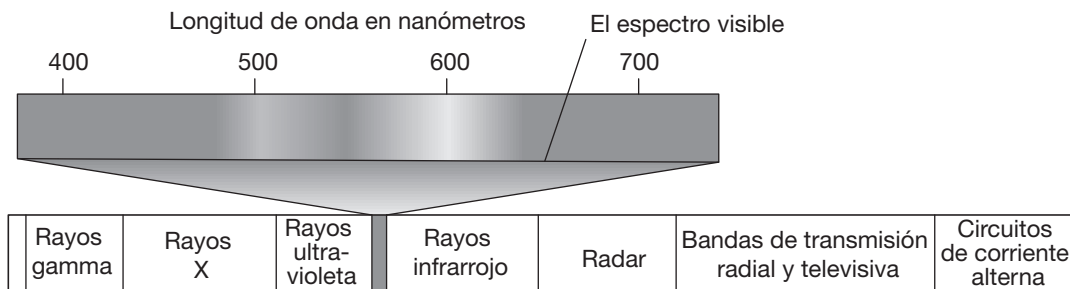


FIGURA 5.15

El espectro electromagnético, del cual la luz comprende sólo una pequeña porción.

puede variar en intensidad, lo que corresponde a la *brillantez*; la pureza de la luz corresponde a la *saturación*. Si la radiación contiene todas las longitudes de onda, entonces produce una sensación de falta de tinte (es decir, parecería blanca).⁴ Las ondas luminosas se reflejan de los objetos (su composición química determina cuáles longitudes de onda absorbe y cuáles refleja). Un objeto que se percibe como negro absorbe todas las frecuencias y no refleja ninguna; un objeto que se percibe como blanco no absorbe frecuencia alguna y refleja todas ellas al observador.

El ojo

La luz ingresa al ojo y el cristalino la enfoca sobre la retina; debido a la óptica del ojo, la imagen se encuentra de cabeza e invertida de izquierda a derecha con respecto al mundo exterior. El cerebro no recibe esta imagen *análoga*, de modo que la inversión carece de importancia; se lleva a cabo un complejo procesamiento que envía señales digitales al cerebro en la forma de potenciales de acción. En la retina existen fotorreceptores sensibles a la longitud de onda y amplitud de la luz (figura 5.16).

El mundo externo percibido por los ojos se denomina *campo visual*. La luz que proviene de la mitad derecha del campo visual, llega a la mitad izquierda de cada retina; la luz que proviene de la mitad izquierda del campo visual, llega a la mitad derecha de cada retina. Hay vías neurales que van de la mitad izquierda de cada ojo a la mitad izquierda del cerebro; las vías de la mitad derecha de cada ojo van al lado derecho del cerebro. Esto involucra un entrecruzamiento de la mitad de la vía de cada ojo al otro lado en el quiasma óptico (figura 5.17). Cada campo visual recibe una imagen ligeramente diferente del mundo, produciendo una visión en estéreo (*estereopsis*) y una percepción tridimensional⁵ como resultado de la integración en la corteza, donde las neuronas son sensibles a la disparidad de imágenes, lo que proporciona información importante acerca de profundidad, distancia, etc. (esto es similar a las diferencias en sonido que llegan a cada oído, lo que proporciona claves acerca de la localización).

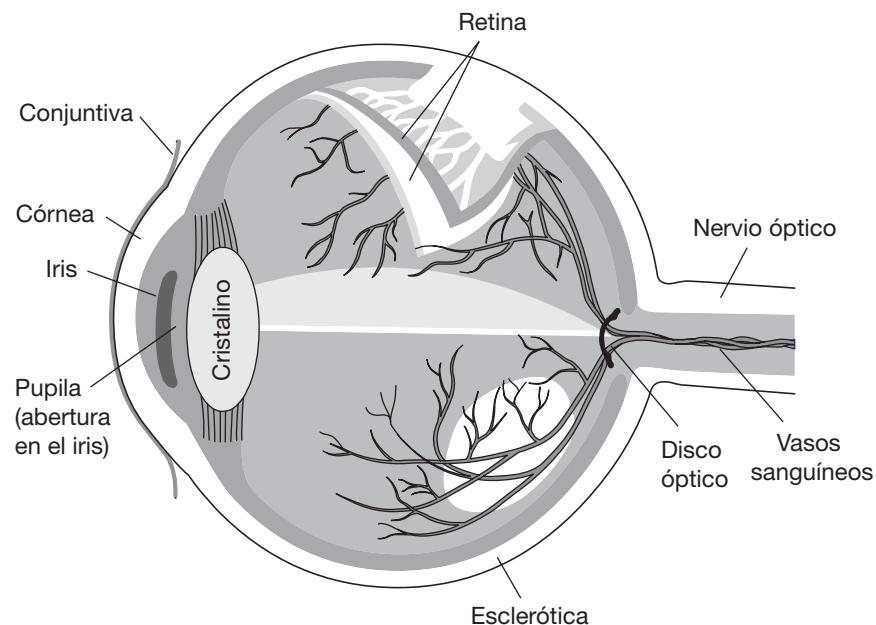


FIGURA 5.16

Anatomía general del ojo (para propósitos ilustrativos, la retina se muestra rota y doblada hacia atrás).

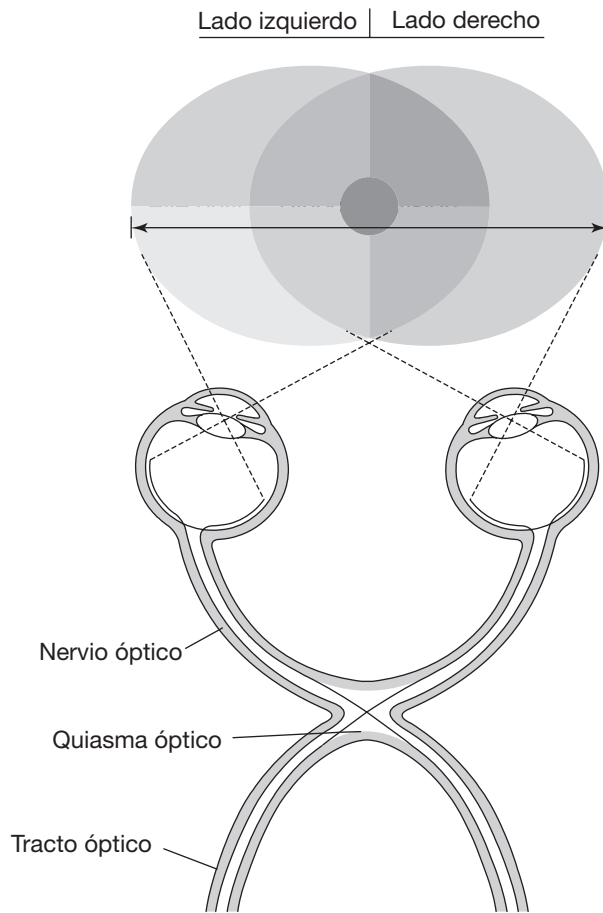


FIGURA 5.17

Campos visuales y entrecruzamiento de las fibras. Los estímulos que ingresan en el campo visual derecho cruzan al hemisferio izquierdo, y los estímulos que ingresan en el campo visual izquierdo cruzan al hemisferio derecho. (Nótese que los estímulos que ingresan al ojo viajan a *ambos* hemisferios.)

Existen dos tipos de fotorreceptores: *conos* y *bastones* (nombrados así debido a sus formas). Los bastones no procesan color, son ciegos a él; los conos procesan información del color. Los fotorreceptores tienen sensibilidades distintas a las longitudes de onda; su estimulación altera su actividad eléctrica (esto no es un potencial de acción). A continuación, los fotorreceptores pasan la información de longitudes de onda, por medio de sinapsis, a otras neuronas, denominadas *células bipolares*. Más adelante, estas células bipolares transmiten la información, de nuevo por medio de sinapsis, a las *células ganglionares*, que entonces, después de cierto procesamiento local, pasan la información al cerebro mediante potenciales de acción. Los axones que comunican la información proveniente de los conos y los bastones se encuentran reunidos en el *disco óptico*, y el *nervio óptico* (un nervio craneal) conjunta los millones de axones de las células ganglionares. En un sentido formal, el ojo forma parte del cerebro y el nervio óptico es un nervio craneal que no forma parte del sistema nervioso periférico (SNP; véase el capítulo 3). Es este conjunto de procesos que se examina con detalle en la presente sección.

Retina

La retina humana está conformada por cerca de 120 millones de bastones y 6 millones de conos. Los bastones se concentran en la periferia de la retina; los conos se concentran en el centro del ojo, en la *fóvea* (ésta sólo contiene conos).

La retina consiste de varias capas de neuronas: *a*) la capa de fotorreceptores (que contiene conos y bastones); *b*) la capa de células bipolares; y *c*) la capa ganglionar (hay cerca de un millón de células ganglionares) que se subdividen en 10 capas. Los conos y los bastones se encuentran en la parte *posterior* de la retina; antes de llegar a ellos, la luz debe pasar primero a través de las otras dos capas. Además, la retina contiene células horizontales y células amacrinas, ambas de las cuales transmiten información en una dirección paralela a la de la superficie de la retina, combinando así los mensajes de fotorreceptores adyacentes (figura 5.18).

En la fóvea existe una densa aglomeración de conos y poca convergencia (es decir, la proporción entre conos y células ganglionares es baja); en contraste, en la periferia, existen muchos bastones que desembocan en una sola célula ganglionar. Donde hay poca convergencia (p. ej., en la fóvea), la capacidad para la resolución de detalles finos (es decir, *agudeza*) es elevada. En la periferia de la retina, donde la convergencia es elevada, la agudeza es deficiente; sin embargo, como resultado de la conjunción de la salida de varios receptores, la capacidad para detectar la presencia o ausencia de luz débil es buena; esto es, hay una alta *sensibilidad* (la sensibilidad es importante para detectar la presencia de estímulos débiles, como un depredador que se aproxima); de hecho, los bastones son tan sensibles que pueden detectar un solo fotón.

Fotorreceptores

¿Cómo es que la luz afecta a los fotorreceptores (bastones y conos)? El primer paso en la cadena de eventos que conduce a la percepción visual involucra un químico especial llamado *fotopigmento*: hay moléculas especiales alojadas en la membrana de los receptores y cuando una molécula se ve expuesta a la luz se descompone; esta descomposición causa un cambio en el potencial de membrana del fotorreceptor. Así, la sensibilidad de los

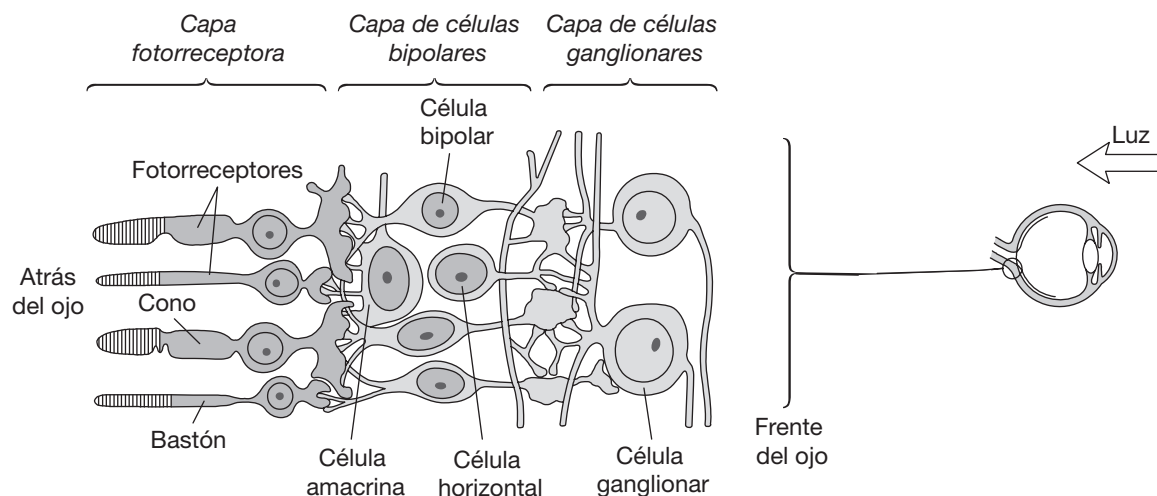


FIGURA 5.18

Función retiniana. La luz ingresa a la densa capa de células en la retina y se procesa de primera instancia por los conos y bastones en la parte posterior de la capa de células. Las capas de la retina consisten de (1) la capa ganglionar, (2) la capa de células bipolares y (3) la capa de fotorreceptores (conos y bastones) dividida en 10 capas.

fotorreceptores es producto de la absorción de los químicos contenidos en los bastones y los conos. Existen tres tipos de conos, denominados “azul”, “verde” y “rojo” en términos generales. Estos términos se refieren a las longitudes de onda de la luz a la que el cono es más sensible; pero también son sensibles a las otras dos longitudes de onda (figura 5.19). La degeneración de los fotorreceptores conduce a la ceguera.⁶

Los fotorreceptores proporcionan información de entrada tanto a las células bipolares como a las horizontales. Los fotorreceptores y las células bipolares no producen potenciales de acción; en lugar de esto, su liberación de sustancias de transmisión está regulada por el valor de su potencial de membrana: las despolarizaciones aumentan la liberación y las hiperpolarizaciones la disminuyen. La hiperpolarización *reduce* la liberación de la sustancia de transmisión (*glutamato*) del fotorreceptor. Debido a que, por lo general, la sustancia transmisora hiperpolariza las dendritas de la célula bipolar, la *reducción* en su liberación causa que se despolarice la membrana de la célula bipolar; esta despolarización ocasiona que la célula bipolar libere más sustancia transmisora, lo cual despolariza la membrana de la célula ganglionar, lo que aumenta su tasa de descarga (figura 5.20).

Células ganglionares

La información de los fotorreceptores pasa a las células ganglionares; es el potencial de acción de estas últimas células el que viaja al cerebro para un procesamiento de orden superior. Células ganglionares individuales son sensibles a una porción del campo visual. Se puede utilizar un registro de célula única (véase el capítulo 11) para determinar cuáles células son sensibles a qué áreas del campo visual. Tales experimentos han descubierto que las células ganglionares tienen un centro excitatorio de ENCENDIDO y un contorno inhibitorio de APAGADO; otras células son a la inversa. La estimulación de las áreas de APAGADO conduce a una reducción en la frecuencia de fondo de los potenciales de ac-

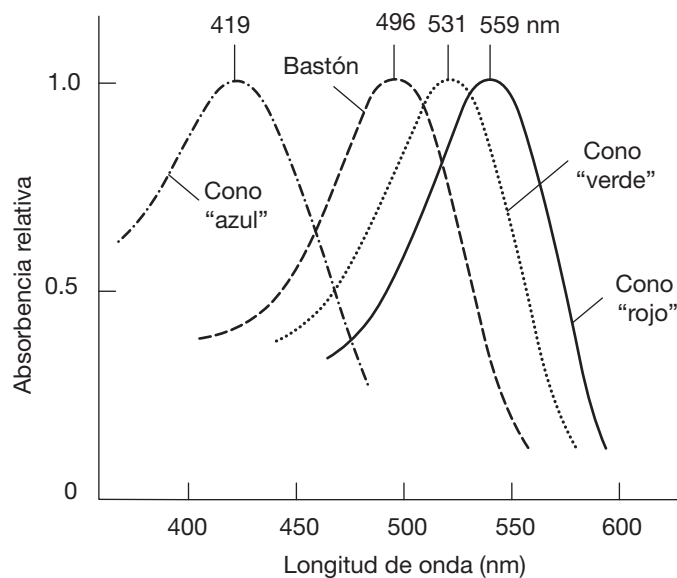


FIGURA 5.19

Curvas de absorción de bastones y conos. Los bastones y los conos en la capa de fotorreceptores son sensibles sólo a la luz de una frecuencia dada; más bien, tienen distintas curvas de sensibilidad, con picos máximos de respuesta. La activación de estas curvas de sensibilidad separadas proporciona una rica fuente de información para la corteza y da lugar a multitud de colores que se experimentan.

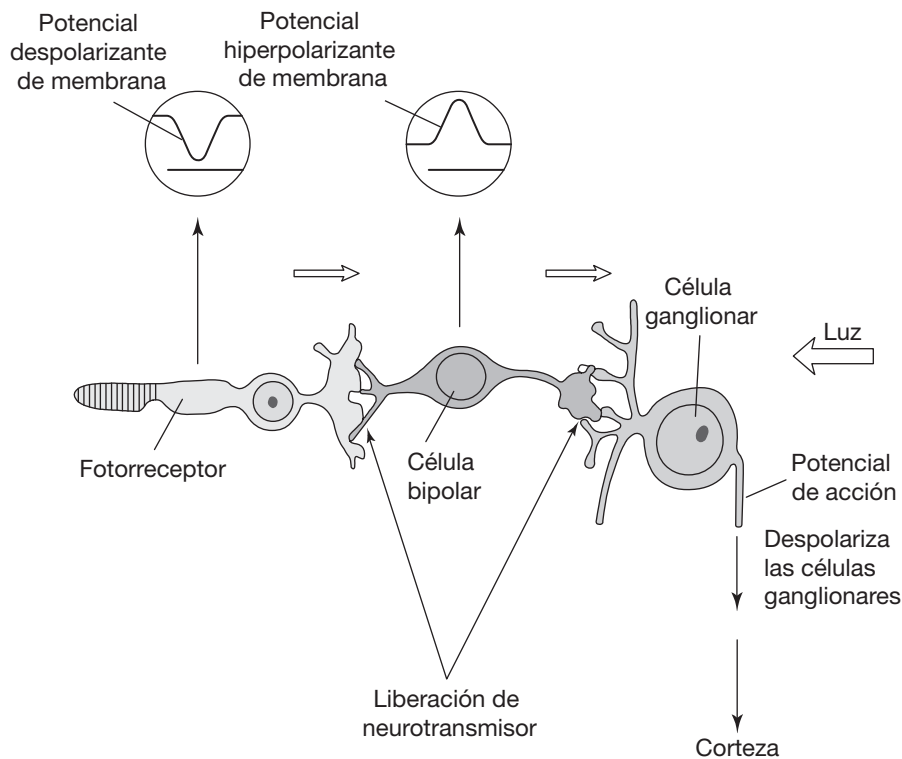


FIGURA 5.20

Cascada de hiperpolarización (fotorreceptores) y despolarización (células bipolares). Los fotorreceptores y las células bipolares liberan sustancias transmisoras según su potencial de membrana: las despolarizaciones aumentan su liberación y las hiperpolarizaciones la reducen. Debido a que, por lo general, las sustancias transmisoras hiperpolarizan las dendritas de una célula bipolar, una *reducción* en su liberación ocasiona que se despolarice la membrana de la célula bipolar y esta despolarización causa que la célula bipolar libere una mayor cantidad de la sustancia transmisora, que entonces despolariza las células ganglionares, produciendo un potencial de acción.

ción; la estimulación del centro de ENCENDIDO conduce a un aumento en la frecuencia de los potenciales de acción (figura 5.21).

Una célula ganglionar alcanza su estimulación máxima cuando cualquier luz abarca el área de ENCENDIDO pero no toca el área de APAGADO; en ese caso, existe una máxima excitación y una mínima inhibición. Una luz que abarca tanto el área de ENCENDIDO como la de APAGADO conduce a poca activación debido a la cancelación mutua de las entradas excitatorias (ENCENDIDO) e inhibitorias (APAGADO), produciendo una respuesta nula (el nivel preciso de estimulación depende de los pesos precisos aplicados a los campos receptores excitatorios e inhibitorios). Este tipo de procesamiento permite la detección de características. La naturaleza ENCENDIDO/APAGADO de las células ganglionares se conoce como *inhibición lateral*. Muchos receptores pueden contribuir al efecto sobre una sola célula ganglionar y existen áreas de células ganglionares que pueden superponerse sobre otras células ganglionares, lo que proporciona información compleja acerca de la distribución espacial de la luz.

Del ojo al cerebro

Los impulsos de las células ganglionares viajan a diferentes destinos; ascienden por el nervio óptico al *núcleo geniculado lateral* (dorsal) (NGL; un núcleo del tálamo). Las células ganglionares hacen sinapsis en el NGL y la información abandona esta estructura

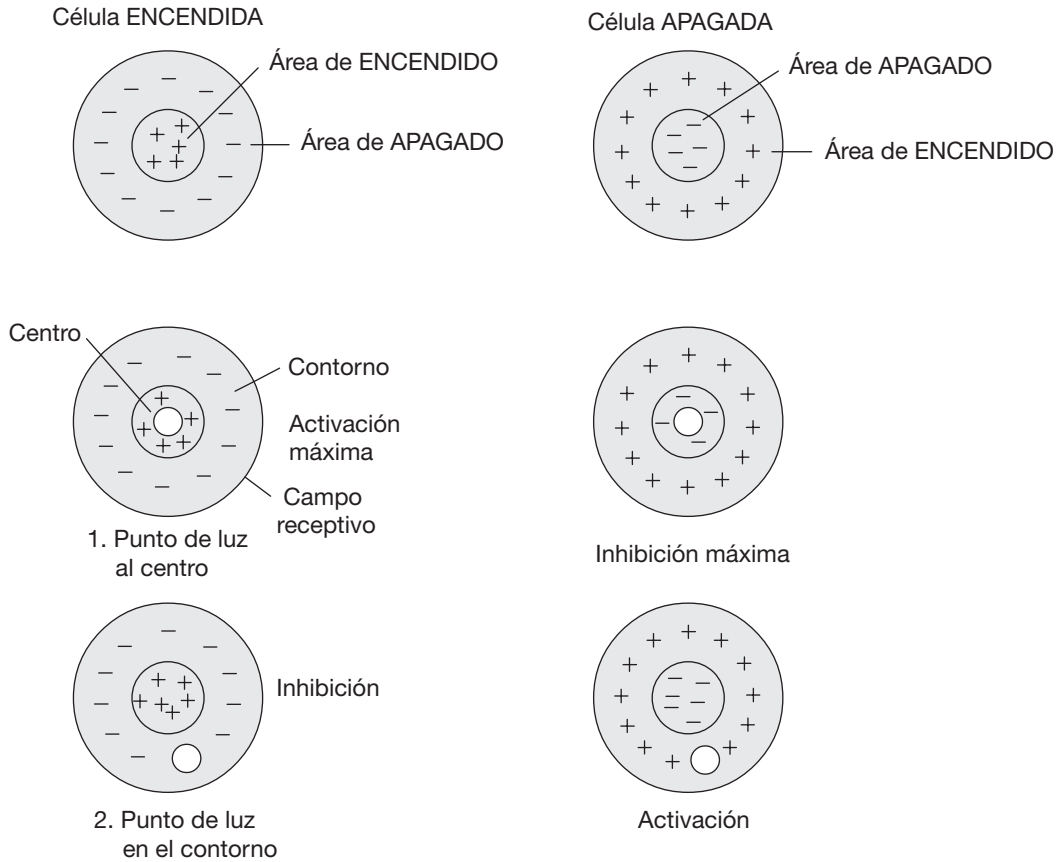


FIGURA 5.21

Áreas de ENCENDIDO/APAGADO de las células ganglionares. Estas células alcanzan su estimulación máxima cuando la luz abarca el área de ENCENDIDO y no toca el área de APAGADO: máxima excitación y mínima inhibición. Se muestra la estimulación parcial del área de ENCENDIDO. Una luz que abarca tanto el área de ENCENDIDO como de APAGADO conduce a una activación mínima a causa de la cancelación mutua de las entradas excitatoria (ENCENDIDO) e inhibitoria (APAGADO): esto se denomina *inhibición lateral*.

para llegar a la corteza visual, donde las neuronas del NGL hacen sinapsis con las neuronas en la corteza visual primaria (a menudo llamada la *corteza estriada*): en la corteza, se integra la información proveniente de ambos ojos. Sin embargo, en los seres humanos, cerca de 100 000 axones de células ganglionares proporcionan información fuera de este sistema cortical; viajan al *colículo superior*, que parece ser un sistema más antiguo: no puede dar resolución a patrones complejos de detalles finos. Las funciones del colículo superior incluyen controlar los músculos oculares para dirigir la vista. Trevarthan (1968) indica que la *visión periférica* se encuentra mediada por el sistema subcortical, mientras que la *visión focal* está mediada por el sistema cortical primario. El sistema subcortical localiza objetos; el sistema cortical proporciona un análisis fino (también existen fibras que viajan a otras regiones; hipotálamo, glándula pineal y formación reticular, así como al núcleo supraquiasmático, que está implicado en la determinación del paso del tiempo regulado por la luz; figura 5.22).

Así, parece haber dos sistemas que procesan la información visual de manera paralela; *a*) el *sistema cortical* (retina-NGL-corteza); y *b*) el *sistema subcortical* (retina-colículo superior). Ahora, examinemos el sistema cortical con cierto detalle.

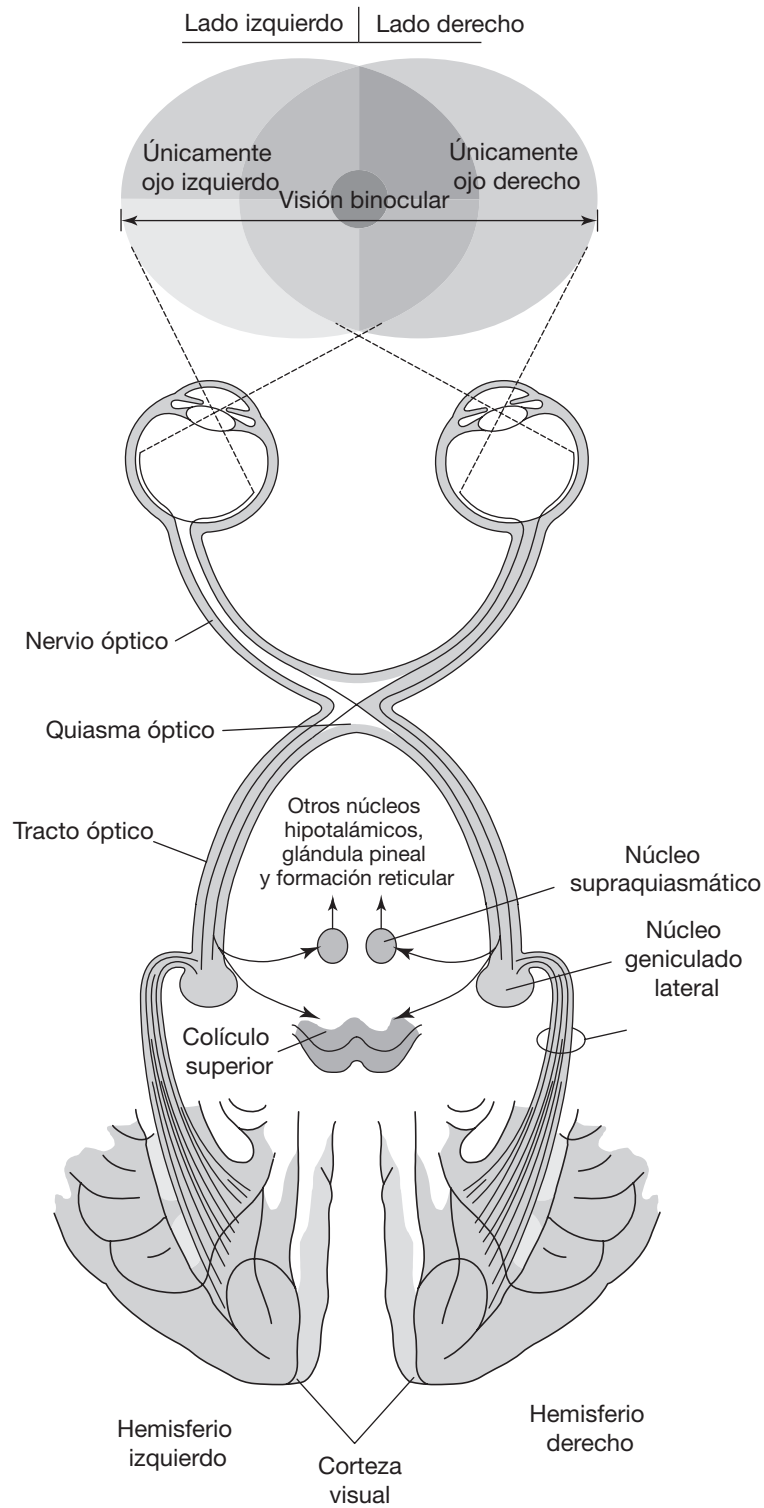


FIGURA 5.22

Vías visuales corticales y subcorticales. El paso de información de los ojos al cerebro, mostrando las diversas vías subcorticales.

Sistema cortical: vía retino-genículo-cortical

Los nervios ópticos se unen en la base del cerebro para formar un quiasma óptico en forma de X (cruz). Allí, los axones de las células ganglionares cruzan por el quiasma y ascienden al NGL dorsal del lado opuesto del cerebro. Además de esta vía, las fibras de la retina toman otras rutas. Una vía hacia el hipotálamo sincroniza los ciclos de actividad del animal a los ritmos de 24 horas de día y noche; otras vías coordinan los movimientos del ojo o controlan el músculo del iris y, por tanto, el tamaño de la pupila.

Núcleo geniculado lateral

El NGL contiene seis capas de neuronas. Las dos capas internas contienen cuerpos celulares relativamente grandes: ésta es la *capa magnocelular*; las dos capas a cada lado de ésta son las *capas parvocelulares*. Estas dos capas les pertenecen a dos sistemas distintos: el *sistema magno* se ocupa de transmitir la información necesaria para la percepción de forma, movimiento, profundidad y pequeñas diferencias en brillantez o intensidad; y el *sistema parvo* se ocupa de transmitir la información necesaria para la percepción del color y de detalles finos (Zeki, 1993; figura 5.23).

El sistema magno está particularmente sintonizado a los cambios de imagen; las imágenes que se ven sólo con la ayuda de este sistema desaparecen a los pocos segundos de fijación (Livingstone y Hubel, 1995); así, está sintonizado a la detección de objetos en movimiento. El sistema parvo analiza los detalles finos, lo cual puede llevar tiempo y aprovecha las diferencias en longitudes de onda. En apariencia, el sistema magno es filogenéticamente más antiguo.

En la corteza visual primaria, la segregación entre el sistema magno y el sistema parvo permanece intacta, aunque ocurre cierta combinación limitada (ciertas neuronas corticales responden a ambos tipos de entrada). Más allá de la corteza visual primaria, regiones corticales específicas analizan cualidades particulares, tales como forma, color y movimiento: ésta es la teoría de la *especialización funcional* (Zeki, 1993).

Las neuronas del NGL tienen propiedades de campo receptor similares a las de las células ganglionares, pero las propiedades de las células corticales son diferentes. El campo receptor de una célula que se encuentra en cualquier lugar dentro del sistema visual se define por medio de un estímulo luminoso sobre la retina. De manera típica, a diferencia de las formas concéntricas de las células ganglionares, la célula cortical tiene un campo receptor en forma de ranura.

Corteza visual primaria (corteza estriada)

La corteza estriada se compone de varias capas de neuronas, cada una de las cuales contiene los núcleos de los cuerpos celulares y los árboles dendríticos. Cuando se examinan las respuestas de las neuronas en la corteza visual, aparece una relación ordenada entre la retina y la corteza. Regiones adyacentes de la retina se asocian con neuronas adyacentes en la corteza visual: esto se denomina *representación topográfica* (esta representación se encuentra ligeramente distorsionada, con cerca del 25 por ciento dedicada al análisis de la información proporcionada por la fovea, que es sólo una pequeña parte del campo visual completo). El daño a una región de la corteza visual primaria se asocia con una pérdida de visión en un área particular del campo visual, denominado *escotoma* (Zeki, 1993). Las vías corticales se muestran en la figura 5.24.

El trabajo de Hubel y Wiesel (1962, 1977, 1979) ha sido altamente influyente en la determinación de las funciones de la corteza estriada (trabajo por el cual ambos recibieron el Premio Nobel en 1981). La mayoría de las neuronas son sensibles a la orientación;

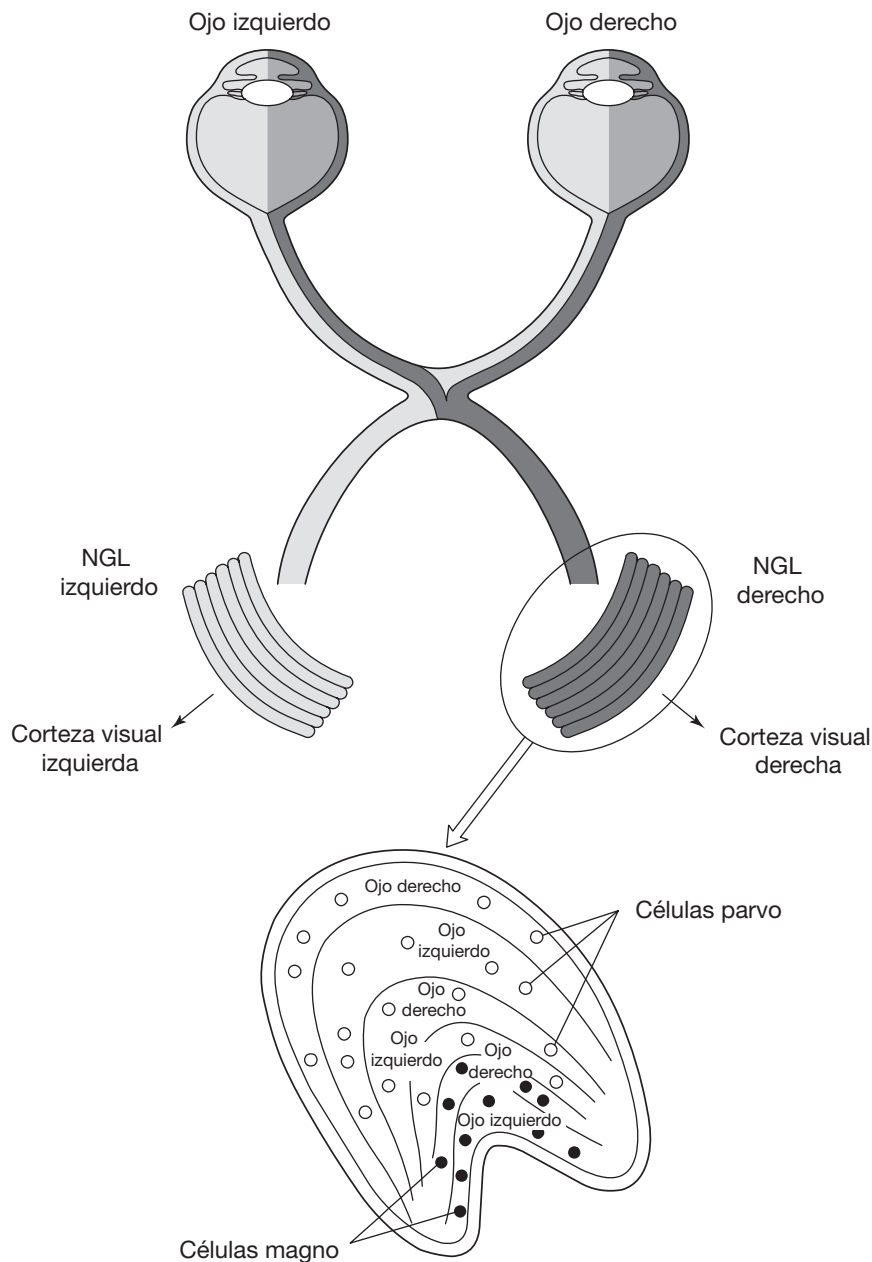


FIGURA 5.23

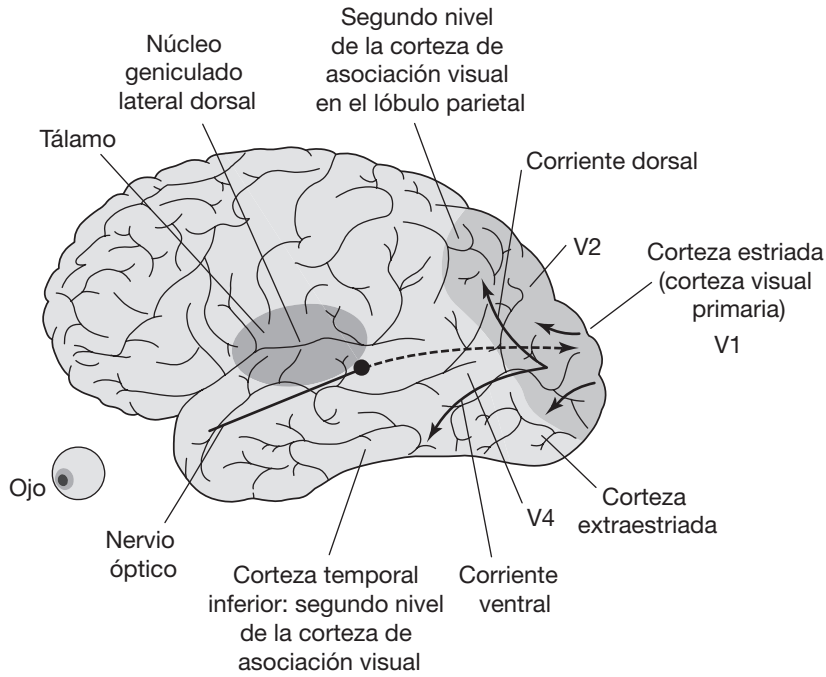
Divisiones magno/parvo del NGL. El núcleo geniculado lateral (NGL) está compuesto de seis capas de neuronas. Las dos capas internas contienen cuerpos celulares relativamente grandes: ésta es la *capa magnocelular*, filogenéticamente más antigua (implicada en el procesamiento de la información relativa a forma, movimiento y profundidad); las capas a cada lado de éstas son las *capas parvocelulares* (involucradas en el procesamiento de información relativa al detalle fino y el color).

algunas responden óptimamente a líneas verticales; otras a líneas horizontales y algunas a líneas diagonales. Ciertas neuronas, denominadas *células simples*, tienen un componente de oposición; una línea con cierta orientación puede excitar a la célula; una línea con orientación diferente puede inhibirla. Otro tipo de neuronas, las *células complejas*, responde a líneas con una orientación específica, sin importar su localización en la retina, pero sí muestran un aspecto inhibitorio (figura 5.25).

Se estima que la corteza estriada está dividida en aproximadamente 2 500 módulos, cada uno compuesto de cerca de 150 000 neuronas, y cada uno relacionado con la extrac-

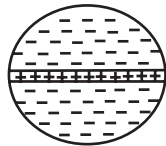
FIGURA 5.24

Principales vías visuales del cerebro.

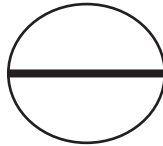


a) Célula simple

Posición anterior en sensibilidad del campo visual



Estímulo



Excita

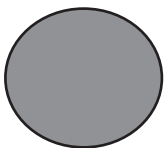
Estímulo



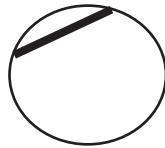
Inhibe

b) Célula compleja

Orientación dentro del campo visual

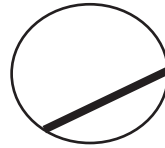


Estímulo



Excita

Estímulo



Excita

FIGURA 5.25

Sensibilidad a la orientación. Las neuronas de la corteza son sensibles a la orientación de los estímulos. a) Las células simples tienen un componente de oposición: una línea con una orientación particular puede estimular a la célula; una línea con orientación distinta puede inhibirla; y b) las células complejas responden ante líneas con una orientación particular, independientemente de su localización.

ción de una característica en particular. Las neuronas de cada módulo están dedicadas al análisis de varios estímulos dentro de una porción muy pequeña del campo visual. La corteza estriada es necesaria para la percepción visual; pero la percepción de los objetos y la totalidad de la escena visual se llevan a cabo en otro sitio. Cada módulo de la corteza estriada ve sólo lo que está sucediendo en una parte minúscula del campo visual. Así, para percibir objetos y escenas visuales completas es necesario integrar la información de estos módulos separados. Esta integración se lleva a cabo en la corteza de asociación visual.

Corteza extraestriada

Las neuronas de la corteza estriada envían axones a la *corteza extraestriada*. Esta corteza consiste de varias regiones, cada una de las cuales contiene uno o más mapas independientes del campo visual. Cada región está especializada, con neuronas que responden a una característica en particular, como orientación, movimiento, frecuencia espacial, disparidad retiniana y color. Por ejemplo, el reconocimiento de patrones visuales y la identificación de objetos específicos se llevan a cabo en la *corteza temporal inferior*. Es aquí donde se conjunta el análisis de color y forma y donde tiene lugar la percepción de objetos tridimensionales. Una de las regiones de la corteza extraestriada (V5) contiene neuronas que responden al movimiento. El daño a esta región altera la capacidad de percibir estímulos en movimiento; el área V5 recibe entradas de la corteza estriada, así como de otras áreas de la corteza extraestriada.

Vías ventral y dorsal

De hecho, existen dos vías de la corteza estriada, cada una especializada en cuanto a función (Ungerlieder y Mishkin, 1982). Ambas vías inician en la corteza estriada, pero comienzan a divergir en la corteza extraestriada. Una vía corre hacia abajo, terminando en la corteza temporal inferior (la *vía ventral* occipitotemporal); la otra vía corre hacia arriba, terminando en el lóbulo parietal posterior (la *vía dorsal* occipitotemporal). La vía ventral reconoce *qué* es un objeto (reconocimiento de objetos); la vía ventral reconoce *dónde* se encuentra el objeto (procesamiento espacial). Sin embargo, se sigue debatiendo la naturaleza de estas vías, En especial, Milner y Goodale (1995) argumentan a favor de la existencia de una tercera vía: se piensa que la vía parietal inferior ofrece un recurso visoespacial que se utiliza para el reconocimiento de objetos bajo circunstancias no óptimas (le asignan la tarea de acciones visualmente guiadas a la vía dorsal). Las vías ventral y dorsal se resumen en el cuadro 5.1.

La vía dorsal está dominada por información derivada del sistema magno y tiene una sensibilidad relativamente elevada a la información proveniente de la periferia de la retina: se asume que está implicada en funciones de alerta que involucran la dirección de la atención y los movimientos oculares; podría decirse que es un sistema de acción rápida.

Cuadro 5.1 Características de las vías ventral y dorsal en el procesamiento visual.

	Vía dorsal	Vía ventral
Entrada de información:	Principalmente sistema magno	Sistemas magno y parvo
Función:	Información de “dónde”	Información de “qué”
Vía:	Corteza visual a corteza parietal	Corteza visual a corteza temporal
Características:	Entrada veloz, gruesa, periférica	Entrada más lenta, fina, de color, de la fovea

La vía ventral está dominada por el sistema parvo, pero con una contribución sustancial del sistema magno: es especialmente sensible a eventos de la fovea, donde la resolución de los detalles es alta; se podría decir que es un sistema de percepción. La vía ventral es más lenta que la vía dorsal y parece estar más involucrada en el procesamiento controlado, mientras que el sistema dorsal parece estar involucrado con el procesamiento automático.

En la corteza visual primaria sigue existiendo cierta segregación, pero también hay un cierto grado de combinación (es decir, especialización funcional; Zeki, 1993). Las áreas V1 y V2 de la corteza visual están involucradas en el procesamiento visual inicial, principalmente relacionado con la forma y el color; el área V3 participa en procesar información acerca de la forma de un objeto, pero no de su color; V4 está implicada con el procesamiento de color y también con la orientación de líneas; y V5 participa en el procesamiento del movimiento visual.

Si la teoría de la especialización funcional está en lo correcto —es decir, que el procesamiento visual sucede en distintas partes del cerebro— entonces debería haber pacientes con daño cerebral que exhiban alteraciones visuales específicas. En efecto, tales pacientes existen: en la *chromatopsia*, la visión del color se encuentra intacta, pero casi todos los demás procesos se encuentran alterados (este padecimiento es el producto de envenenamiento por monóxido de carbono); la *acinetopsia* se refiere a que los objetos en movimiento aparecen como invisibles aunque el mismo objeto se vuelve visible cuando se encuentra estacionario (en este trastorno, existe daño a V5).

Visión computacional

Al nivel cortical de procesamiento, se encuentra una organización considerable de la entrada de información perceptual. Este aspecto de la percepción se popularizó gracias a los psicólogos con enfoque Gestalt de inicios del siglo veinte (p. ej., Koffka, 1935; Wertheimer, 1923). Ellos sostenían que, en la percepción, el todo es mayor que la suma de sus partes y plantearon un número de leyes (figura 5.26).

1. *Ley de proximidad*: las partes de una disposición visual que se encuentran cercanas entre sí tienden a percibirse como pertenecientes unas con otras.
2. *Ley de semejanza*: cuando varios estímulos se muestran juntos, existe una tendencia a ver la forma de tal manera que los elementos similares se agrupen.

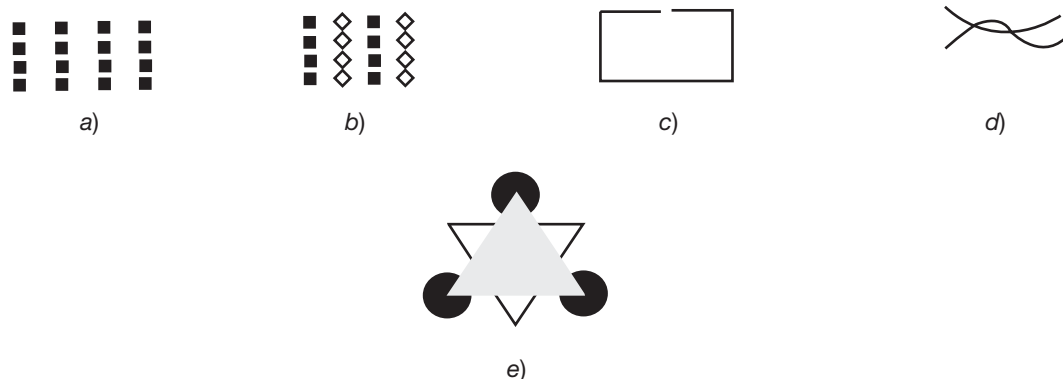


FIGURA 5.26

Algunos ejemplos de las leyes de la Gestalt: a) ley de proximidad; b) ley de semejanza; c) ley de cierre; y d) ley de la buena continuación. La imposición de la forma sobre el estímulo se muestra en e), donde una ilusión triangular se forma a partir de estímulos no triangulares.

3. *Ley de cierre*: las pequeñas partes faltantes de una figura se suplen para completarla.
4. *Ley de buena continuación*: las partes de una disposición se agrupan para incluir el menor número de interrupciones de líneas fluidas.

En estos ejemplos, se evidencian las fuertes tendencias organizacionales de la percepción visual; también es posible ver las ilusiones perceptuales que resultan a partir de estas tendencias organizacionales (para algunos ejemplos sobresalientes de ilusiones de contraste, vaya a www.purveslab.net).

Los intentos más recientes para desarrollar modelos computacionales de la visión enfatizan la multiplicidad de etapas de la percepción. Uno de los modelos más influyentes, que ha inspirado modelos más recientes, fue el propuesto por David Marr (que trágicamente murió de cáncer en su tercera década de vida). El modelo computacional de reconocimiento de objetos propuesto por Marr (1982), implica la construcción de tres representaciones cada vez más detalladas del mundo visual. *a)* El *bosquejo primario* es una representación bidimensional que incluye información acerca de contornos, orillas y plastas (esta información se obtiene mediante el uso de los cambios de intensidad luminosa en la escena visual). *b)* El *bosquejo 2D* es una representación que utiliza información de sombreado, disparidad binocular, y movimiento para formar una descripción de la profundidad relativa y orientación de las superficies visuales. *c)* El *modelo 3D* es un adelanto del *bosquejo 2D*: es tridimensional e independiente del punto de vista del observador. La influencia de Marr provino de su argumento teórico de que el reconocimiento visual de objetos (una forma de procesamiento visual) implica una *serie* de procesos que intervienen entre la sensación del objeto sobre la retina y su reconocimiento en la corteza cerebral. El sistema visual construye representaciones sucesivas del objeto y, al nivel máximo, la construcción y la interpretación (procesamiento descendente) son importantes.

La sonrisa enigmática de Mona Lisa

¿Es posible aplicar nuestros conocimientos para comprender un misterio que ha intrigado y confundido a los amantes del arte a lo largo de los siglos? La famosa *Mona Lisa* de da Vinci parece sonreír en algunas ocasiones, pero no en otras. ¿Cómo puede ser posible? Margaret Livingston, neurobióloga de la Escuela de Medicina de la Universidad de Harvard, señaló que cuando se le ve a la boca, no sonríe; pero cuando se ve alguna otra área de su cara (p. ej., los ojos), aparece una definitiva sonrisa. Livingston razonó que nuestra visión periférica ve imágenes difusas (especialmente aquellas que involucran sombras), mientras que la fovea procesa detalles finos; en otras palabras, la visión periférica es excelente para procesar información de baja frecuencia; la fovea para procesar información de alta frecuencia. Cuando uno aleja la mirada de la boca, la sonrisa (difusa) de baja frecuencia se vuelve evidente; pero cuando miramos directamente hacia la boca, el procesamiento de información de alta frecuencia de la fovea es insensible a la sonrisa difusa. Livingston difuminó la cara completa para que sólo estuviera disponible la información de baja frecuencia: la sonrisa era evidente sin importar dónde viera uno. El genio de Leonardo da Vinci fue explotar las diferencias entre el procesamiento periférico y foveal para crear este efecto artístico tan fascinante.

Percepción del color

Como ya se señaló, existen tres tipos de fotorreceptores (conos) sensibles al color en la retina. El procesamiento que se inicia en estos fotorreceptores se denomina *visión tricromática del color*. Todos los tintes (colores) se forman mediante estos tres tipos de

receptores. Existen cerca de un millón de conos de longitud de onda corta (“azules”): cerca de 4 millones de conos de longitud de onda media (“verdes”); y más de 2 millones de conos de longitud de onda larga (“rojos”).

Conos

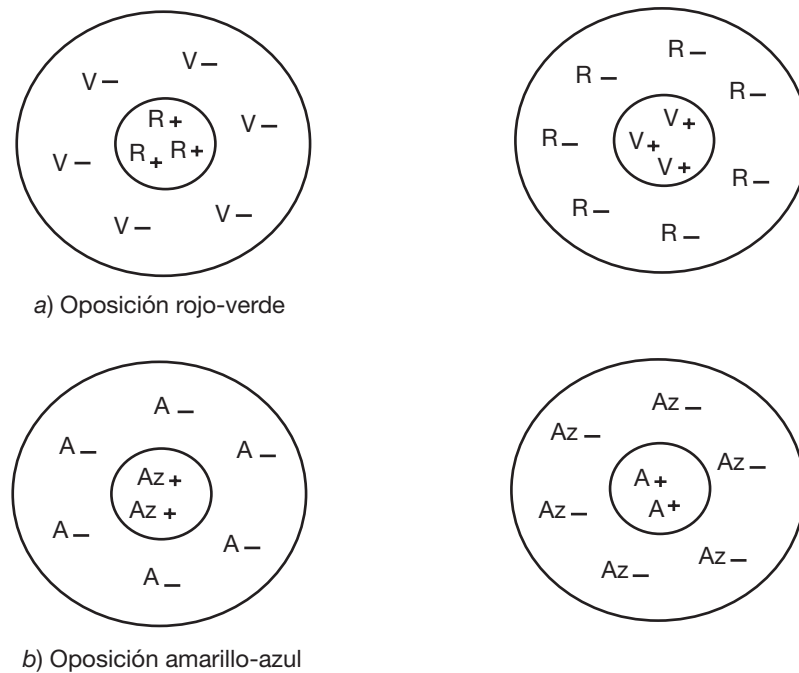
En 1802, Thomas Young confirmó los aspectos esenciales de la teoría de que el ojo podía detectar diferentes colores porque contenía tres tipos de receptores, cada uno sensible a su propia longitud de onda de luz. Desde entonces, estudios psicológicos han confirmado la teoría de Young. La razón para que existan varios tipos diferentes de conos para detectar el color es que un solo tipo de receptor no podría diferenciar entre la frecuencia/longitud de onda y la intensidad. Imagine que se detectara una longitud de onda corta de 420 nm. ¿Por qué los conos no podrían informarle a la corteza que esta longitud de onda corta corresponde al color azul? Pues bien, si estos 420 nm se presentaran a una intensidad de 100 unidades a un receptor “azul”, argumentemos que esto generaría potenciales de acción a una frecuencia de 100 por segundo (es decir, 100 Hz). Pero ahora, si la frecuencia/longitud de onda (p. ej., 50 Hz) y la intensidad variaran, entonces la frecuencia procesada por el cerebro podría permanecer en 100 Hz. Así, el cerebro no se enteraría de las diferencias en longitud de onda, sino sólo del producto de una longitud de onda dada a cierta intensidad. Como en el caso de los receptores del gusto, la solución a este problema es tener distintos tipos de receptores que sean máximamente sensibles a diferentes longitudes de onda: es la activación *diferencial* de los tres tipos de conos la que proporciona información sensible al cerebro acerca de la frecuencia/longitud de onda y la intensidad.

Células ganglionares

En 1890, Hering propuso la *teoría de procesos oponentes*, que plantea que hay una especie de oposición entre los colores complementarios. Según esta teoría, existen tres procesos, cada uno de los cuales puede funcionar en direcciones opuestas: un proceso es responsable de la percepción del rojo a un extremo y del verde al otro; el segundo proceso es responsable de la percepción del azul y del amarillo; y el tercer proceso produce negro y blanco. DeValois y DeValois (1975) proporcionaron evidencia psicológica que sustenta a esta teoría. Informaron de células opositoras en el NGL de monos. Estas células mostraban respuestas acentuadas ante ciertos tipos de longitudes de onda, pero respuestas disminuidas ante otras: específicamente, rojo-verde y amarillo-azul. Otras células aumentaban su actividad ante todas las longitudes de onda, indicando una oposición negro-blanco.

A nivel de las células ganglionares retinianas, el código de tres colores se traduce en un sistema de colores opositores; el rojo se opone al verde; el azul se opone al amarillo (figura 5.27). Así, la retina contiene dos tipos de células ganglionares sensibles al color: *rojo-verde* y *amarillo-azul*. Ciertas células ganglionares sensibles al color responden de manera centro-contorno; por ejemplo, es posible que una célula se excite por el rojo y se inhiba por el verde en el centro de su campo receptor, mientras que muestren el patrón opuesto en el contorno circundante. Otras células ganglionares que reciben una entrada de información de los conos no responden de manera diferencial a distintas longitudes de onda, sino que sencillamente codifican la brillantez relativa en el centro y el contorno; éstos son detectores “blanco y negro”.

Como se muestra en la figura 5.28, la luz roja excita los conos “rojos”; esto causa una *excitación* de las células ganglionares rojo-verde y se ve el color rojo; la luz verde excita los conos “verdes”; esto *inhibe* las células rojo-verde y se ve el color verde. El

**FIGURA 5.27**

Células ganglionares de colores opositores. En las células ganglionares retinianas, el código de tres colores se traduce a un sistema de colores opositores: a) el rojo se opone al verde y b) el azul se opone al amarillo. Ciertas células ganglionares sensibles al color responden de forma centro-contorno; otras células ganglionares reciben información de conos que no responden de manera diferencial a distintas longitudes de onda, sino que simplemente codifican la brillantez relativa en el centro y el contorno (es decir, detectores de “blanco y negro”).

amarillo es más complicado: debido a que la longitud de onda que produce la sensación de amarillo es intermedia entre el rojo y el verde, estimula a los conos tanto “rojos” como “verdes” de manera casi igual. Las células retinianas amarillo-azul se excitan tanto a causa de conos “rojos” como “verdes”, de modo que aumenta su velocidad de descarga. Sin embargo, las células ganglionares rojo-verde se excitan a causa del rojo y se inhiben con el verde, de modo que su velocidad de descarga no se altera. El cerebro detecta un aumento en la velocidad de descarga de los axones de las células ganglionares amarillo-azul e interpreta este patrón de descarga como amarillo.

Es posible que la capacidad para discriminar entre los colores rojo y verde sea adaptativa debido a que proporciona una ventaja en la detección a distancia de frutas maduras y hojas tiernas (que son rojas, tienen un alto contenido de proteínas y son poco duras) contra un fondo de follaje maduro (verde) (Dominy y Lucas, 2001).

Imágenes posteriores

La existencia de *imágenes posteriores* sugiere que los conos receptores (colores) se encuentran en oposición: fije su vista en un punto de color durante un minuto y después mire fijamente a una superficie blanca. ¿Qué es lo que ve? Debería ver una imagen posterior negativa, opuesta en brillantez y complementaria en color (la imagen posterior del azul es amarilla, la del verde es roja). La causa más importante de una imagen posterior es la adaptación a la velocidad de descarga de las células ganglionares retinianas: cuando las células ganglionares se excitan o inhiben por un periodo prolongado, muestran un

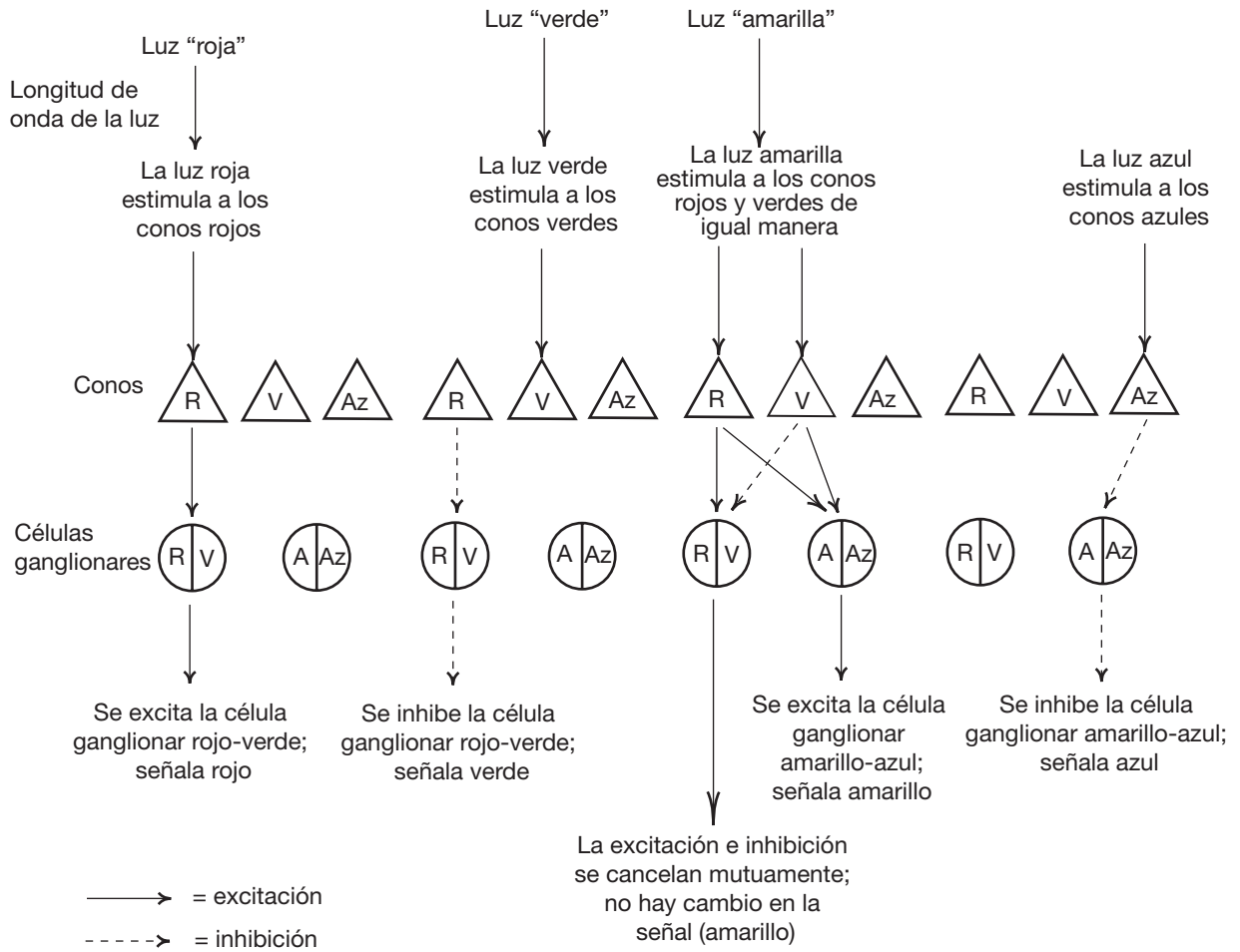


FIGURA 5.28

Simplificación de los efectos del procesamiento por oposición. La codificación del color en la retina sigue el siguiente patrón (simplificado). a) La luz que corresponde al "rojo" ocasiona la excitación (línea continua) de las células ganglionares rojo-verde. b) La luz correspondiente al "verde" ocasiona la inhibición (línea punteada) de las células ganglionares rojo-verde. c) La luz que corresponde al amarillo estimula tanto a los conos rojos como a los verdes de igual manera, pero no afecta a los conos azules; la estimulación de los conos rojos y verdes excita a la célula ganglionar amarillo-azul, pero excita e inhibe a los conos rojo-verde, que se cancelan, con lo que deja activas a las células ganglionares rojo-verde. d) La luz que corresponde al azul, estimula a los conos "azules" lo que ocasiona la inhibición de las células ganglionares amarillo-azul. (Adaptado de Carlson, 1998.)

efecto de rebote (las descargas suceden a una velocidad más rápida o lenta de la normal); los receptores también se adaptan, lo que añadiría a este efecto. La imagen posterior es el tinte alterno en el proceso ganglionar opositor: amarillo-azul, rojo-verde.

Daltonismo

Las deficiencias en estos tipos de receptores conducen a diversos tipos de daltonismo. La existencia de las diferentes formas de daltonismo confirma la teoría tricromática. Aparecen defectos genéticos en uno o más de los conos "azules", "verdes" y "rojos". Dos ejemplos de daltonismo son el resultado de un gen defectuoso en el cromosoma X (por lo que los varones sufren más de este trastorno; véase el capítulo 2). La *protanopía* se refiere a la confusión entre rojo y verde. Los individuos afectados ven al mundo en tonos de amarillo y azul (el rojo y el verde les parecen amarillentos). Ya que su agudeza se encuentra intacta, pareciera que sus conos "rojos" están llenos del fotopigmento de



PREGÚNTASE

¿Hasta qué grado la visión es una construcción ilusoria del cerebro?

los conos “verdes”. El otro padecimiento tiene que ver con una falla en el fotopigmento “azul”, “verde” o “rojo”.

Nuestro viaje de visita a los sistemas sensoriales ha finalizado. Ahora, discutiremos los sistemas motores del movimiento y la acción.

Sistemas motores

Es útil establecer la distinción entre *movimiento* y *acción*. Movimiento denota un cambio físico (neuromuscular) en el cuerpo. Por ejemplo, al bailar, existen muchos movimientos diferentes, pero todos dirigidos a una sola acción coordinada (*acción* denota lo que se logra con una variedad de movimientos). El movimiento se inicia por una combinación de estímulos externos y disparadores internos (p. ej., una retroalimentación propioceptiva de sensores en las articulaciones), así como de metas establecidas a nivel interno. Algunos movimientos se desencadenan exclusivamente a causa de eventos externos (p. ej., al escuchar el estruendo de un trueno); éstas podrían denominarse *reacciones*. Otros movimientos son espontáneos y se desencadenan a causa de estados internos (p. ej., beber un vaso de agua cuando se tiene sed): el movimiento coordinado se denomina *acción*.

Cuestiones conceptuales

Los sistemas del control motor están organizados de manera jerárquica. Al nivel más bajo, sensores en los músculos hacen pequeños ajustes para mantener el equilibrio y la postura; estos reflejos están organizados a nivel de la médula espinal y reacciones relativamente autónomas diseñadas para manejar retos de manera veloz. Los sistemas superiores en la jerarquía requieren de la conciencia activa para guiar los movimientos finos. En términos generales, el control del movimiento implica: *a)* planes/metas; *b)* salidas motoras y *c)* la diferencia entre ellos. La disparidad desencadena la acción por medio de una retroalimentación negativa. La conciencia activa y el control son lentos y pueden sobrecargarse de información con facilidad. Una solución a este problema es delegar a otros niveles, como a los reflejos, pero monitoreando su éxito o fracaso (figura 5.29).

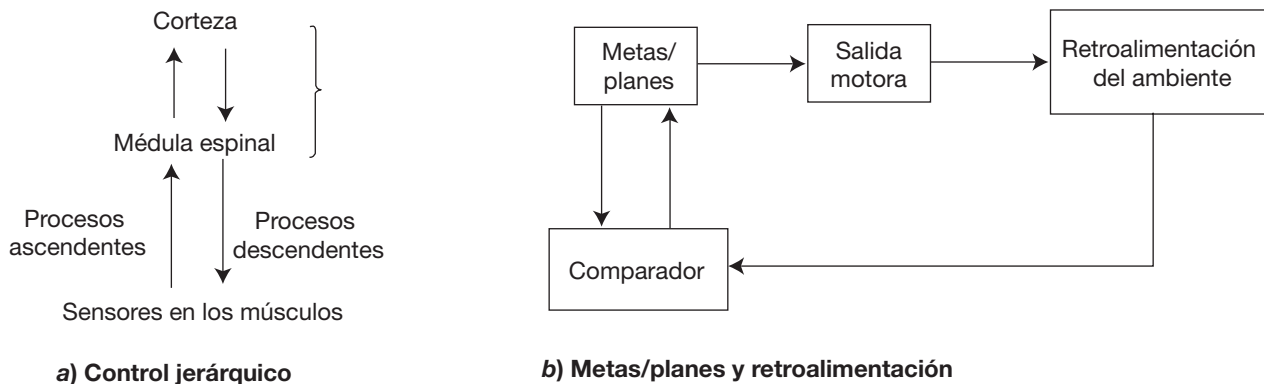


FIGURA 5.29

Control muscular y sistema de retroalimentación. El sistema motor está organizado de manera jerárquica: *a)* al nivel más inferior, los sensores en los músculos hacen ajustes para conservar el equilibrio, la postura, etc. —estos reflejos están organizados en la médula espinal. Existe una interacción bidireccional hacia arriba y hacia abajo en la jerarquía. *b)* Una vez que le lleva a cabo un movimiento, la retroalimentación proveniente del ambiente (p. ej., atrapar una pelota) va a un comparador, que la compara con las metas/planes del sistema por medio de la retroalimentación; los ajustes al plan motor se realizan con base en la retroalimentación negativa.

El enfoque de la *teoría de control* del movimiento supone que el cerebro establece metas que el cuerpo ha de alcanzar y que guía la conducta haciendo ajustes en respuesta a una retroalimentación negativa (errores). Es posible que ciertas acciones requieran la guía de otras personas: ellas son las que proporcionan la retroalimentación negativa (p. ej., al aprender a conducir). Otras acciones se aprenden de manera automática (p. ej., andar en bicicleta); en este caso, el cuerpo mismo proporciona la información de error al cerebro para que se realicen los ajustes al sistema de control motor. Muchos movimientos requieren de un grado de control conciente cuando se realizan por primera vez (llamado procesamiento conciente, de atención o controlado); pero, con la práctica, la mayoría de los movimientos se vuelven (en gran medida) libres de error (“automáticos”) y se pueden llevar a cabo con poca conciencia activa.

También es importante un segundo tipo de información de corrección de errores, la *prealimentación*: éstos son movimientos anticipatorios anteriores a recibir una retroalimentación negativa (p. ej., inclinarse hacia adelante frente a un viento poderoso; usted podría encontrarse tirado de espaldas si esperara a que la retroalimentación negativa le indicara que su postura es la incorrecta). En modelos más complejos de prealimentación, el sistema nervioso forma modelos cognoscitivos dinámicos y extrapola a escenarios futuros (p. ej., las interacciones conductuales entre dos animales, el depredador persiguiendo a su presa). La prealimentación enfatiza que por lo general operamos en el ambiente futuro, no en el pasado (definido en términos de milisegundos) (figura 5.30).

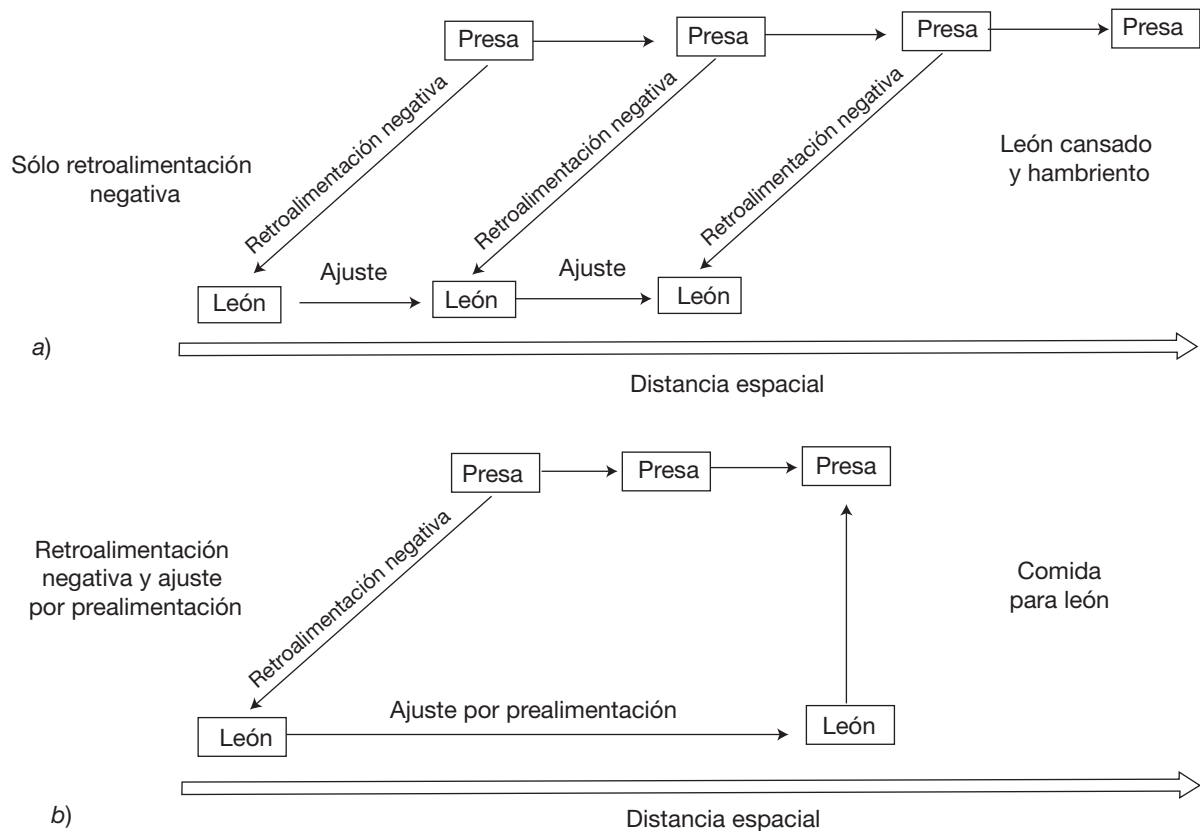


FIGURA 5.30

La *prealimentación* es un proceso de control que permite movimientos anticipatorios antes de recibir una señal de retroalimentación negativa. El funcionar únicamente con base en la retroalimentación negativa siempre producirá ajustes motores inadecuados debido al paso del tiempo a). Pero la prealimentación toma este factor en consideración y anticipa el efecto probable de los ajustes motores corregidos por tiempo sobre el ambiente b).

Músculos esqueléticos

Los movimientos motores se logran por medio de los músculos esqueléticos, que son responsables de mover al esqueleto. La mayoría de estos músculos están unidos a huesos por medio de tendones (fuertes bandas de tejido conectivo). La sinapsis entre el botón terminal de una neurona eferente y la membrana de una fibra muscular se denomina *unión neuromuscular*. Cuando el axón dispara, los botones terminales liberan *acetilcolina* lo que produce una despolarización en la membrana sináptica. Este potencial es mucho mayor al que se crea entre las neuronas en el SNC. Esta despolarización de la fibra muscular abre las compuertas de los canales de calcio dependientes del voltaje, permitiendo que los iones de calcio entren a la membrana. Este evento ocasiona una contracción muscular. El movimiento ocurre cambiando el grado o acortamiento (*contracción*) de los músculos esqueléticos; este acortamiento aumenta la fuerza que ejerce el músculo.

La fuerza de la contracción del músculo se logra debido a: *a)* el aumento en la frecuencia de los potenciales de acción en las neuronas motoras y *b)* el aumento de unidades motoras activadas de manera simultánea. Los cuerpos celulares de las neuronas motoras se localizan en el *asta ventral* de la médula espinal (véase capítulo 3). En algunos casos, el músculo se encuentra a cierta distancia de la parte del cuerpo que mueve y el tendón es largo (p. ej., los músculos que mueven a los dedos de las manos se encuentran en el antebrazo).

Control cerebral de los movimientos

Un número de áreas clave del cerebro están involucradas en el control motor. Las señales de salida que se producen se conducen ya sea por medio de los nervios craneales (p. ej., a los ojos) o por medio de la médula espinal. En la corteza motora, que abarca varias áreas, la tarea es de estrategia; el siguiente nivel se ocupa de la táctica y se encuentra en la corteza motora primaria, en las regiones cerebrales subcorticales y en el cerebelo. Al final de la jerarquía se encuentra el proceso de ejecución, encarnado dentro de las neuronas motoras con cuerpos celulares dentro de la médula espinal. Al nivel más bajo, las opciones se vuelven más abiertas y limitadas y se basan en la información localmente disponible en los músculos. También se envía retroalimentación hacia la parte superior de la jerarquía en cuanto a lo que se ha logrado y las estrategias y tácticas que necesitan alterarse.

La figura 5.31 muestra la localización de la corteza motora primaria en el giro precentral, otras áreas corticales, el área premotora y el área motora complementaria.

Corteza premotora

La corteza premotora se ocupa de la planeación y la estrategia: la planeación de los movimientos y la selección de posibles programas motores que después se convierten en tácticas (es decir, se implementan) por la corteza motora primaria. El área premotora obtiene información de otras regiones de la corteza (p. ej., occipital, temporal y parietal) que se ocupan de la extracción de la información perceptual. Así, la planeación se basa en la información actual del cuerpo y del mundo exterior (integración sensoriomotora).

Corteza motora primaria

El homúnculo motor (véase capítulo 3) muestra las regiones del cuerpo de las que son responsables las distintas partes de la corteza motora primaria. La relación entre las áreas corticales motoras y los músculos tiene cierta plasticidad, reflejando la experiencia del uso de los músculos. La corteza motora primaria no codifica movimientos musculares

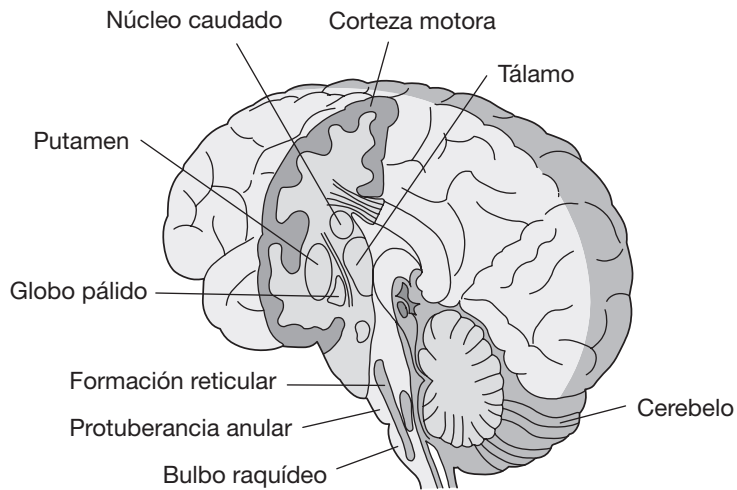
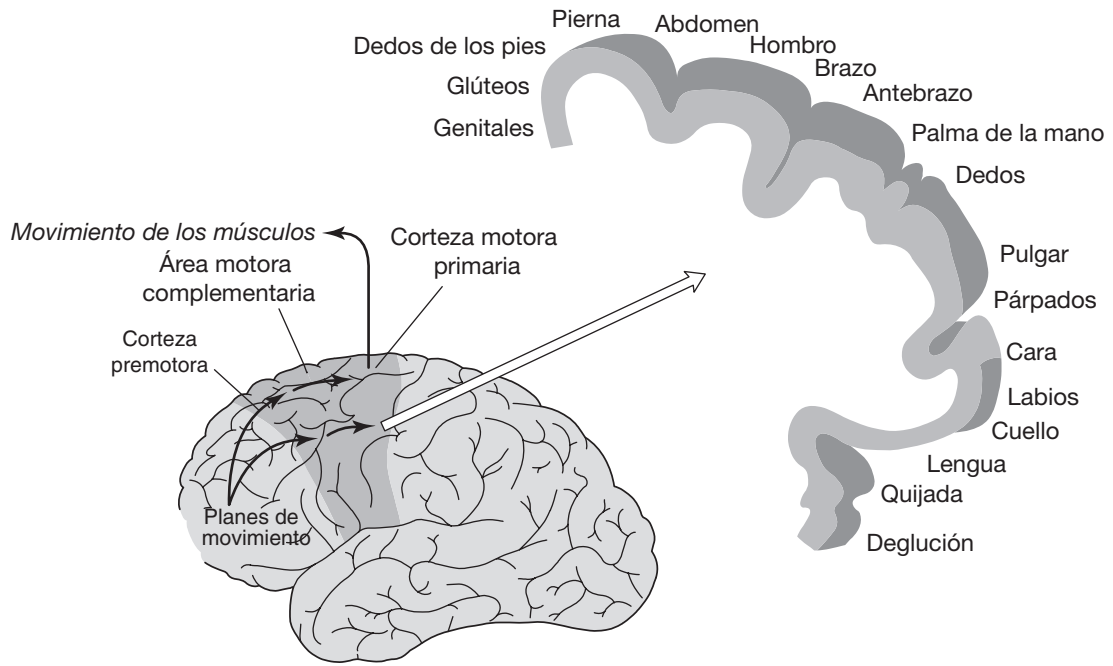


FIGURA 5.31

Vías corticales y subcorticales principales involucradas en el control del movimiento.

específicos; esto se realiza en centros más inferiores. La activación de las neuronas que se localizan en la corteza motora primaria ocasiona movimientos de partes específicas del cuerpo; así, demuestra una *organización somatotópica* (*soma*, cuerpo; *topos*, sitio). Si se estimula esa área específica de la corteza motora, responde la parte del cuerpo del lado opuesto; si hay daño a esta área, se pierde el control sobre dicha parte del cuerpo.

La entrada cortical principal a la corteza motora primaria es la corteza asociativa frontal: el área motora complementaria y la corteza premotora; ambas estructuras reciben información de los lóbulos parietales y temporales, y ambas envían axones a la corteza motora primaria. La planeación de la mayoría de las conductas complejas se lleva a cabo en la corteza prefrontal.

Otras áreas pueden iniciar movimientos. Por ejemplo, la corteza *prefrontal* puede iniciar acciones “intencionales” que son voluntarias y no provocadas por estímulos externos. Cuando esta estructura se daña, el paciente está más limitado al estímulo, y no es capaz de realizar acciones intencionales ni de abstenerse de respuestas predominantes. Esta estructura tiene especial importancia en el caso de acciones voluntarias controladas; en el caso de las conductas automáticas, esta estructura pierde importancia.

Corteza motora complementaria

La activación de la corteza motora complementaria se encuentra al máximo al inicio de un entrenamiento y desciende con la adquisición de habilidades; en asociación con los movimientos voluntarios existe una ola de actividad registrada en el corteza motora, denominada *potencial motor*: éste sucede cerca de 55 ms antes de que se empiecen a activar los músculos. Esta estructura parece preparar al sistema motor para la acción. Justo al otro lado del surco central del área motora primaria se encuentra la corteza somatosensorial, que se ocupa del procesamiento de la información táctil. Existen proyecciones específicas de ciertas regiones de la corteza somatosensorial a regiones correspondientes de la corteza motora primaria.

La corteza colabora con los ganglios basales y con el cerebelo como se muestra a continuación.

Los ganglios basales

Un grupo de núcleos subcorticales, denominados ganglios basales, están involucrados en el control del movimiento. Están situados a cada lado de la línea media del cerebro e incluyen, entre otras estructuras, al núcleo caudado, al putamen y al globo pálido. Juntos, el núcleo caudado y el putamen conforman el cuerpo *estriado*.

A través del tálamo, las salidas de los ganglios basales comunican información especialmente a aquellas áreas de la corteza implicadas en el control motor. El daño a esta estructura se asocia con alteraciones del movimiento. La información motivacional y asociada con las recompensas pueden predisponer la selección de movimientos para tomar ventaja de las prioridades presentes.

En el cuerpo estriado, se proyectan neuronas dopaminérgicas (DA) desde el mesencéfalo que tienen su origen en la sustancia negra (también están involucrados otros sistemas dopaminérgicos; p. ej., el sistema dopaminérgico mesolímbico). La abundante entrada de información a los ganglios basales, proveniente de todas las regiones corticales, en especial de la corteza prefrontal, se sugiere el importante papel de la interacción de estas regiones en la planeación de acciones. Los ganglios basales parecen tener acceso a información relacionada con deseos, metas y sentimientos. Con frecuencia se le denomina “sistema de programación motora”. Una importante salida de los ganglios basales se proyecta, vía el tálamo, a las áreas de la corteza asociadas tanto con la preparación (p. ej., área motora complementaria) como con la ejecución de la acción motora (p. ej., el tallo cerebral).

Los ganglios basales comunican instrucciones a las áreas premotoras con base en un análisis de la actividad continua en la corteza sensoriomotora de tal forma que establece los programas motores correctos que se requieren para la siguiente acción motora.

Con base en la predicción del siguiente movimiento, los ganglios basales parecen poder seleccionar programas motores y mantenerlos “fuera de línea” en el área motora complementaria en preparación del disparador adecuado a fin de colocarlas “en línea” en la corteza motora primaria. Los ganglios basales computan la información preparativa con base en claves de establecimiento de escena que no son disparadores directos en sí, sino que especifican las condiciones bajo las cuales los estímulos directos pueden señalar “actívese ahora”. Al realizar acciones hábiles, los ganglios basales se activan durante las secuencias de actividad.

La alteración de la dopamina (DA) en los ganglios basales afecta los movimientos de manera importante. La base de la enfermedad de Parkinson (EP) es la degeneración de neuronas DA en los cuerpos celulares de la sustancia negra; a su vez, se interrumpen las señales DA en los ganglios basales. Más adelante en la jerarquía, se inhibe el área motora complementaria, lo que conduce a un retraso en el movimiento.

El cerebello

El cerebello se ocupa de la predicción de información; parece no tener un papel ejecutivo. La estimulación eléctrica del mismo no ocasiona ni sensaciones ni respuestas motoras. Está implicado en el desempeño fluido de la conducta una vez que se ha iniciado la acción. Desempeña un papel en el aprendizaje de habilidades al comparar el estado actual del cuerpo y de los músculos con las metas establecidas y se dirige a cumplirlas. El control que ejerce el cerebello es diferente al de la corteza: un lado del cerebello controla el mismo lado del cuerpo.

El cerebello recibe información de la corteza motora en cuanto a postura y movimiento. Se proyecta vía el tálamo a la corteza (área motora primaria) y, entre otras estructuras, a la médula espinal. Algo que destaca la importancia de esta estructura es que contiene 50 mil millones de neuronas.

El cerebello conecta la retroalimentación negativa y la prealimentación; a través de la experiencia en una tarea, permite que el peso del control pase a la prealimentación. Al inicio del aprendizaje monitorea el desempeño, donde el control se encuentra en modalidad de retroalimentación negativa, pero con la práctica, empieza a dominar la prealimentación. El cerebello forma representaciones de las acciones motoras y de las consecuencias de lograr metas.

Si se daña el cerebello, se ocasiona una pérdida de prealimentación, lo que obliga a los pacientes a depender únicamente de la retroalimentación negativa más lenta. Los pacientes tienen dificultades para desempeñar conductas con la experiencia y para ejecutar acciones fluidas y precisas dirigidas a metas (ataxia).

El tallo cerebral

Aquí ocurre cierta organización postural y de movimientos. Ciertos patrones típicos de la especie (p. ej., como lamer y tragar) se organizan en los núcleos de esta estructura. Las influencias exteriores al tallo cerebral (p. ej., el hipotálamo) modulan estos sistemas, haciendo que tengan una mayor o menor expresión en la conducta.

Sensación y experiencia

Ya hemos cubierto las principales estructuras y procesos en los sistemas sensoriales y motores; pero debería ser evidente que esta presentación sólo ha logrado proporcionar un esbozo de este amplísimo campo. Se debería señalar que estos sistemas trabajan en


PREGÚNTASE

¿Hasta qué grado forman parte del mismo proceso la percepción y la acción?

conjunto de manera perfectamente fluida; la presentación trató con cada sistema por separado, pero sólo para propósitos de exposición.

Se sabe que, en la realidad del cerebro, a los más altos niveles corticales existe una considerable integración de los sistemas y todos ellos funcionan de manera coordinada; un animal detecta a su presa mediante una combinación de sonido, visión y olfato; disfrutamos de una buena comida lo mismo con nuestros ojos que con nuestra lengua y nariz; nos divierte el ventrilocuismo porque engaña a nuestro cerebro a creer que la voz proviene de un muñeco debido a que podemos ver que se mueve la boca del mismo; y vemos a nuestras estrellas favoritas en el cine sin preocuparnos en absoluto de que sus voces están viniendo de altavoces a varios metros de distancia de sus bocas.

Para ilustrar la integración sensoriomotora, en un estudio se entrenó a monos a ver a la izquierda, al centro o a la derecha, y después escuchaban un sonido. En un tercio de las neuronas del colículo inferior, el mismo sonido producía una tasa distinta de descargas dependiendo de hacia adónde estaban mirando. Los autores informaron que estaban “asombrados” porque, por lo general, no se creía que el colículo inferior estuviera involucrado con la coordinación entre oído y visión (Groh *et al.*, 2001). Sin duda, las investigaciones futuras seguirán estudiando los procesos *transmodales*, y empezarán a explicar estos ejemplos cotidianos de preparación transmodal.

Otra cuestión importante que ha surgido a partir de nuestra discusión de los sistemas sensoriales y motores es la naturaleza psicológica de la *experiencia* de la sensación. Por ejemplo, sigue siendo un misterio la razón por la que una longitud de onda de 450 nm se deba percibir como azul o la razón por la que los cuatro o cinco receptores del sabor den lugar a los muchos distintos sabores que experimentamos a diario. Estos tipos de cuestiones están al centro de los problemas de la conciencia (véase el capítulo 18).

Nuestra revisión de los sistemas sensoriales y motores destaca la necesidad de considerar las características de hardware de los órganos sensoriales y del cerebro así como las características de software que engloban el complejo procesamiento computacional requerido para transformar datos sensoriales puros en una percepción conciente. Aquí es posible ver la importancia de la interacción dinámica entre el procesamiento ascendente de los datos y el procesamiento perceptual descendente; esta forma dual de procesamiento es fundamental para muchos procesos psicológicos. La percepción no depende por completo ni de los datos sensoriales puros ni de los procesos computacionales de orden superior (p. ej., categorización): las experiencias perceptuales son una combinación de ambos procesos y como se discute en el capítulo 18, su punto de intersección puede ser de importancia para la conciencia activa.

Preguntas de aprendizaje

1. ¿Cómo es que se pueden convertir los diversos tipos de energía física en señales sensoriales nerviosas?
2. ¿Cómo se codifican las propiedades físicas de la estimulación dentro del cerebro?
3. Explique lo que se quiere decir con “correspondencia física-psicológica” y explique por qué es un acertijo.
4. ¿Qué revelan las ilusiones acerca de la naturaleza de la percepción visual?
5. ¿Por qué se considera que la “prealimentación” es importante para la planeación de las acciones motoras?

Notas

- 1 ¿Sería mejor una vida sin dolor? Ciertos individuos nacen con un padecimiento conocido como *insensibilidad congénita al dolor*. Tienden a sufrir diversos accidentes, lo que destaca la función del dolor. Uno de estos individuos, una estudiante universitaria exitosa, se había cercenado la punta de la lengua con los dientes durante su infancia; había sufrido graves quemaduras por reclinarse contra un radiador caliente; y había padecido daños a su columna y articulaciones a causa de no tomar las acciones compensatorias adecuadas (p. ej., cambiar de postura). Esta persona falleció a los 29 años de edad, en gran parte como resultado de su insensibilidad al dolor (Melzack y Wall, 1984). Así, el dolor tiene una función importante: su naturaleza desagradable nos motiva a tomar las acciones necesarias para retirar/reducir la fuente del daño.
- 2 El sabor *umami* (un nombre japonés) es el resultado de la descomposición (al cocinarse) del ácido glutámico, uno de los 20 aminoácidos comunes, lo que produce glutamato monosódico que, cuando se añade a las comidas (como se hace de manera común tanto en la comida japonesa como en la china) aumenta los gustos y sabores percibidos (si se prueba por sí solo no es particularmente agradable); palabras equivalentes en castellano serían “sabroso”, “delicia” y “caroso”. Esta capacidad que tiene el glutamato monosódico para enriquecer el sabor de los alimentos se reconoció desde 1907, cuando un científico japonés, Kikunae Ikeda, alentó a una empresa de alimentos a comercializarla en 1909 como enriquecedor universal para alimentos. Ya que el ácido glutámico es el aminoácido más abundante en la proteína animal, es fácil discernir la evolución del receptor de gusto umami.
- 3 Cerca de 10 a 15 por ciento de la población son “superdegustadores”: tienen un número inusualmente elevado de papilas gustativas y, por tanto, viven en un “mundo de sabores de neón” en el que todos los sabores parecen más intensos. Esta supersensibilidad puede tener un lado negativo, incluyendo más ardor de irritantes orales como los chiles, dolor oral más intenso y una mayor tendencia a evitar verduras de sabor amargo que contienen agentes anticáncer (Bartoshuk, 2000).
- 4 El espectro luminoso se ha conocido durante miles de años, al menos desde los tiempos de Aristóteles: el espectro era visible en el cielo así como por medio de un cristal utilizado como prisma. Hasta el siglo XVII, se supuso que la luz blanca no estaba compuesta de colores distintos y que lo que se veía como espectro era el resultado de una distorsión ocasionada por el paso a través de un prisma. En la década de 1660, Isaac Newton propuso, con base en su trabajo con la óptica, una teoría radicalmente nueva, misma que confirmó con un “experimento crítico”. Argumentaba que, de hecho, la luz blanca se componía de un número de colores distintos, que se podían ver con la ayuda de un prisma. Su experimento crítico demostró que si un rango restringido de luz producido por un prisma (p. ej., luz verde) se hacía pasar por un *segundo* prisma (es decir, se refractaba), la luz verde no se distorsionaba, sino que permanecía resistente a cambios posteriores. Este sencillo, pero ingenioso experimento, demostró que la luz blanca estaba compuesta de un espectro de colores distintos; y que el espectro luminoso no es el resultado de los efectos de distorsión de los prismas.
- 5 El fenómeno de la estereopsis se utiliza en el cine para la creación de películas de tercera dimensión (tecnología IMAX). La cámara de filmación utiliza dos carretes de película que capturan, al igual que los ojos, dos imágenes de la escena visual. A continuación, estas dos imágenes se proyectan de manera separada utilizando distintos filtros de polarización. Los espectadores usan lentes que contienen estos mismos filtros polarizados y así cada ojo obtiene una imagen distinta. Esta disparidad visual engaña al cerebro que infiere una perspectiva tridimensional. Los espectadores están inmersos “dentro” de una cinta creada por su propio cerebro. A través de un proceso similar de integración de disparidad

visual, nos encontramos inmersos “dentro” de nuestros ambientes visuales (aunque, por lo general, en este caso, el cerebro está haciendo inferencias válidas utilizando claves de profundidad tales como tamaño, perspectiva y sombreado).

- 6 En la actualidad es posible reemplazar la retina con una prótesis que ayuda a pacientes con, por ejemplo, *retinitis pigmentosa* (un padecimiento hereditario en el que la retina se deteriora de manera gradual). Recientemente, se ha desarrollado una Retina Artificial de Silicón® (creada por Optobionics Corporation) que restaura la vista de pacientes con padecimientos degenerativos de la retina. Este chip es más pequeño que la cabeza de un alfiler (es decir, una milésima de pulgada); contiene 3 500 celdas solares microscópicas, que funcionan como conos y bastones, cada una con un electrodo diseñado para estimular las células retinianas restantes que se encuentran debajo de la retina (la red celular subyacente sigue sana en estos pacientes). Al convertir la luz en señales electroquímicas pequeñísimas, se espera que estos fotorreceptores estimulen los fotorreceptores restantes para que envíen impulsos que se interpretarán en el cerebro.

Lecturas adicionales

Bruce, V., Green, P.R. & Georgeson, M.A. (1996). *Visual Perception: Physiology, Psychology and Ecology*. Hove: Psychology Press.

Decety, J. (ed.) (1999). *Perception and Action: Recent Advances in Cognitive Neuropsychology* (a special issue of the *Journal of Cognitive Neuropsychology*). London: Taylor & Francis.

Farah, M.J. (2000). *The Cognitive Neuroscience of Vision*. Oxford: Blackwell.

Sistema neuroendocrino

OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

El lector podrá:

1. Distinguir entre glándulas, hormonas y células blanco y explicar sus modos de acción.
2. Resumir las principales glándulas y hormonas endocrinas.
3. Analizar el papel de las hormonas en la diferenciación y activación sexual.
4. Explicar el papel de las hormonas en la reacción al estrés.
5. Reseñar las principales fuentes de interacción de los sistemas endocrino e inmune y analizar su efecto sobre la enfermedad.

El *sistema neuroendocrino* consiste en diversos sistemas de comunicación química distribuidos por todo el cuerpo que utilizan *hormonas* en la sangre como la principal fuente de transmisión de información. Es responsable de un gran número de funciones esenciales de desarrollo y activación y, como un aspecto importante para la comprensión de la psicología biológica, su actividad ejerce efectos significativos sobre el cerebro y, por tanto, el funcionamiento mental. Este sistema no es independiente de los sistemas nerviosos central y periférico: los tres actúan de manera integrada.

El sistema neuroendocrino consiste de: *a)* las hormonas del cuerpo; *b)* las glándulas/células que las secretan y *c)* sus efectos fisiológicos y psicológicos. En nuestro análisis tratamos primero los principios básicos del sistema neuroendocrino y después se resumen las glándulas y hormonas principales. Después de esta introducción, se presentan los efectos hormonales en tres áreas importantes: *a)* desarrollo sexual y de género, *b)* reacciones ante el estrés y *c)* salud, enfocándonos en los efectos hormonales sobre el sistema inmune. Los sistemas endocrinos (p. ej., aquellos implicados en la regulación cardiaca) que son responsables del mantenimiento rutinario del cuerpo no se discuten en detalle; el foco de atención se coloca en los sistemas que tienen efectos psicológicos significativos.

Para el final del capítulo, debería ser posible responder algunas preguntas fundamentales en psicología biológica. *a)* ¿Por qué somos hombres o mujeres? *b)* ¿Es posible que un varón genético (XY) se desarrolle para convertirse en mujer? *c)* ¿Las hormonas activan nuestros deseos y conducta sexuales? *d)* ¿Qué sucede con nuestros cuerpos cuando nos enfrentamos con factores estresantes (p. ej., tiempo de exámenes)? *e)* ¿Las hormonas afectan los trastornos psiquiátricos (p. ej., depresión)? *f)* ¿Cuáles son los efectos de los sucesos hormonales sobre el sistema inmune y la probabilidad de desarrollar una enfermedad física?

Principios básicos

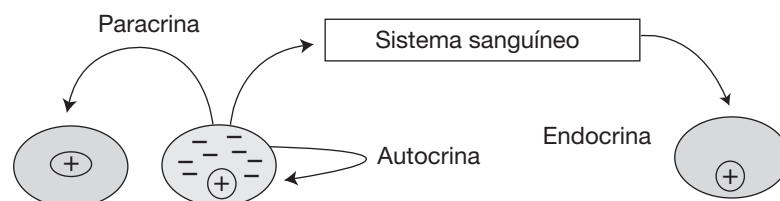
Las hormonas del sistema neuroendocrino se definen como sustancias secretadas en la sangre en un lugar (de las *glándulas*) que son llevadas a otro sitio (*células blanco*) donde ejercen sus efectos (esto se conoce como acción endocrina). Sin embargo, es posible definir otros dos canales de distribución para la acción de las hormonas: *acción paracrina*, donde la hormona actúa localmente mediante diseminarse de su fuente a las células blanco en sus alrededores (las *neurohormonas* utilizan esta acción) y acción autocrina, donde la hormona actúa en la misma célula que la produce (p. ej., *factor de crecimiento* (figura 6.1).

Las hormonas entran en contacto con casi todas las células en el cuerpo, pero se dirigen sólo a un número limitado de ellas, es decir, aquellas *células blanco* que contienen los receptores específicos para las moléculas hormonales, la analogía de llave y cerradura que se utilizó para la acción de los neurotransmisores sobre los receptores postsinápticos (capítulo 4) se puede aplicar a la acción de las hormonas sobre las células blanco, al igual que los conceptos de acciones agonistas (que estimulan a las células blanco) y antagonistas (que inhiben a las células blanco).

Las hormonas se secretan de las glándulas (y a veces de las neuronas), pero no todas las glándulas excretan hormonas. Existen dos tipos de glándulas en el cuerpo: *a)* *glándulas exocrinas*, que liberan sus sustancias químicas en conductos que las llevan a sus células blanco, la mayoría en la superficie del cuerpo (p. ej., glándulas sudoríparas, lagrimales) y *b)* *glándulas endocrinas* (glándulas sin conductos), que liberan sus hormonas directamente al torrente sanguíneo. Por tal razón, los órganos cuyo propósito principal es la liberación de hormonas se denominan *glándulas endocrinas* (que en ocasiones se llaman glándulas hormonales *clásicas*). No obstante, otros órganos (p. ej., estómago, intestino, corazón) también liberan hormonas en el torrente sanguíneo (pero este no es su propósito principal); estos órganos son parte del *sistema endocrino difuso*. Virtualmente todas las hormonas se liberan en forma de pulsos (desde minutos hasta horas) u ondanadas, en lugar de secretarse de manera continua (figura 6.2). Los ritmos endocrinos de plazo más largo también son evidentes (siendo la mayoría aquellas hormonas asociadas con el ciclo menstrual).

FIGURA 6.1

Tres tipos principales de acción hormona-receptor.



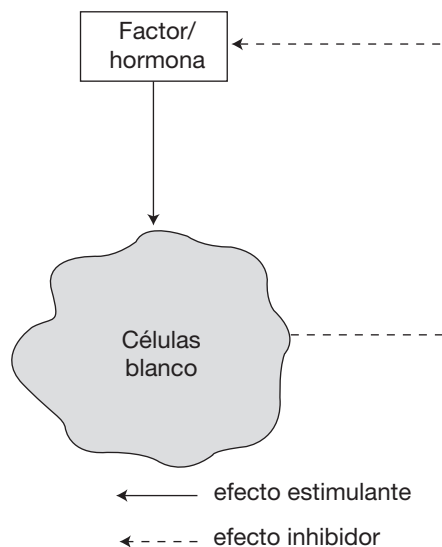


FIGURA 6.2

Ejemplo esquemático de la liberación de factores y hormonas y formas de retroalimentación. La glándula libera el factor/hormona a la célula blanco y luego hay una retroalimentación negativa que indica a la glándula liberadora que detenga (o reduzca) la posterior liberación del factor/hormona.

Tipos de hormonas

Muchas hormonas se han caracterizado (definido) en términos químicos; de otras se supone su existencia debido a sus acciones observadas pero aún no se les ha aislado (estas supuestas hormonas se denominan *factores* para distinguirlas de las hormonas que se han definido químicamente). La mayoría de las hormonas caen dentro de tres clases principales: *a) hormonas derivadas de aminoácido* que se sintetizan en unos cuantos pasos simples a partir de moléculas de aminoácido; existen dos tipos: *hormonas tiroideas* (producidas en la glándula tiroidea) y catecolaminas (p. ej., noradrenalina y dopamina; producidas en la *médula suprarrenal*). *b) Hormonas peptídicas y hormonas proteicas*, que son cadenas de aminoácidos (las hormonas peptídicas tienen cadenas más cortas; las hormonas proteicas tienen cadenas más largas). *c) Hormonas esteroideas*, que se sintetizan a partir del colesterol (una molécula grasa; p. ej., hidrocortisona y corticosterona, liberadas de la corteza suprarrenal); las hormonas sexuales testosterona y estrógeno también son ejemplos de hormonas esteroideas

Receptores hormonales

Las hormonas se enlazan con receptores específicos en las células blanco. Este proceso de enlace es lo que activa a las células blanco y pone en movimiento los sucesos moleculares que comprenden la acción hormonal. Los receptores hormonales caen dentro de dos amplios tipos: *a) receptores superficiales* y *b) receptores intracelulares*.

Receptores superficiales

En este modo de enlace entre hormona y receptor, el receptor se localiza en la superficie de la célula. La activación del receptor conduce a la producción de un *segundo mensajero* (el primer mensajero es la hormona en sí) que tiene el efecto de cambiar la actividad

de otras moléculas (enzimas) dentro de las células. La activación de estas enzimas activa entonces los procesos moleculares en la célula para producir la acción/efectos de la hormona. Este modo de acción se utiliza en las siguientes clases de hormonas: *a)* proteicas, *b)* peptídicas y *c)* derivadas de aminoácidos.

Receptores intracelulares

Algunas clases de hormonas se enlazan con los receptores dentro de la célula (*intracelulares*) y alteran la *transcripción* del ADN de los genes responsivos (véase capítulo 2). El complejo hormona-receptor se enlaza con las regiones promotoras de secuencias respondientes de ADN y estimula o inhibe la expresión de los genes. Entonces esta expresión del gen altera la concentración de proteínas dentro de la célula y, por tanto, la acción de la célula. Las hormonas esteroideas, que representan un papel importante en el desarrollo y comportamiento sexual, son la clase principal que emplea este modo de acción (no obstante, parece que no todas las hormonas esteroideas ejercen sus efectos enlazándose con los receptores nucleares que conducen a la expresión del gen; Grazzini *et al.*, 1998).

Concentraciones de hormonas

Los efectos fisiológicos de las hormonas dependen de su concentración en la sangre y en otras regiones del líquido extracelular. Tres factores determinan los niveles de concentración en sangre. *a) Tasa de producción:* la síntesis y secreción de hormonas están reguladas por ciclos de *retroalimentación negativa* y *retroalimentación positiva*, que indican a la glándula productora/secretora que inhiba la actividad (retroalimentación negativa) o que la facilite (retroalimentación positiva). *b) Tasa de suministro:* el flujo de sangre determina cuánta hormona llega a las células blanco. *c) Tasa de supervivencia:* las hormonas se degradan y metabolizan para ser excretadas finalmente por el organismo. Algunas hormonas tienen una vida media muy breve (es decir, el tiempo que se requiere para que la potencia de la hormona descienda a la mitad con respecto a su efecto máximo); otras hormonas permanecen en la sangre durante más tiempo y, por tanto, tienen efectos endocrinos de mayor duración.

Hormonas agonistas y antagonistas

Al igual que los neurotransmisores, las hormonas pueden actuar como *agonistas* o como *antagonistas*. Los agonistas son moléculas que se enlazan con el receptor y producen sucesos postreceptor; los antagonistas son moléculas que se enlazan con el receptor pero no producen sucesos postreceptor y bloquean el enlace de los agonistas (es decir, al bloquear el mecanismo de la cerradura, de modo que otras llaves moleculares [hormonales] no funcionen). Muchas hormonas se presentan en pares, ejerciendo efectos opuestos en las células blanco. Por ejemplo, la *insulina* y el *glucagon* tienen efectos opuestos en el control hepático de los niveles de glucosa en sangre: la insulina reduce este nivel, el glucagon lo eleva. El equilibrio dentro de límites aceptables depende de los ciclos de retroalimentación que detienen la producción adicional de la hormona (retroalimentación negativa) o lo alientan (retroalimentación positiva). Por este medio se logran el equilibrio y la homeostasis.

Diferencias entre hormonas y neurotransmisores

Una hormona puede viajar por todo el cuerpo (aunque algunas son llevadas por los vasos sanguíneos locales en regiones encefálicas específicas). La acción hormonal es mucho

más amplia que la de un neurotransmisor, que implica la transmisión química de información a través de la hendidura sináptica (véanse capítulos 3 y 4). En comparación con los neurotransmisores, las hormonas son más difusas en espacio (el cuerpo) y tiempo. En consecuencia, las hormonas sirven sólo como un medio de transmisión general de información; no pueden codificar información específica. Además, es frecuente que las hormonas afecten múltiples sitios de acción, a diferencia de un neurotransmisor que interactúa con un número local y limitado de neuronas. En general, las hormonas tienden a regular las actividades lentas del organismo, como el crecimiento y el desarrollo sexual, al igual que para determinar que el ambiente corporal sea suficiente para satisfacer los desafíos anticipados (p. ej., huir de un depredador, preparar los órganos sexuales para la reproducción, conservar la glucosa en sangre para mantener el funcionamiento eficiente del cerebro).

Aunque existen diferencias importantes entre el modo de liberación y acción, los neurotransmisores y hormonas comparten varias características comunes. Algunas hormonas son *hormonas locales* que se liberan en los vasos sanguíneos regionales del cerebro e influyen en las neuronas de manera muy similar a los neurotransmisores: estas *neurohormonas* son importantes para ejercer efectos moduladores generales, bañando circuitos neuronales con hormonas específicas (Deutch y Roth, 1999). La distinción clara entre hormonas y neurotransmisores también se difumina cuando se considera que ciertas sustancias (p. ej., adrenalina y noradrenalina) son tanto neurotransmisores como hormonas. Aunque es posible que las hormonas modulen la transmisión neuronal, quizás al actuar como un control amplificador, no parecen funcionar como mensajeros químicos específicos en la hendidura sináptica.

En términos generales, es posible distinguir las hormonas y neurotransmisores por su modo de liberación y distancia que recorren. Una sustancia química funge como hormona: *a*) cuando se le libera a cierta distancia de su célula blanco y *b*) cuando utiliza la sangre como medio de transporte. En contraste, los neurotransmisores *a*) se liberan en una neurona y se enlazan con los receptores de células adyacentes y *b*) tienen un inicio y final bien definidos en cuanto a su acción.



¿Cuáles son las distinciones inequívocas entre las acciones de hormonas y neurotransmisores?

Glándulas neuroendocrinas

La posición de las glándulas en el cuerpo y sus principales funciones se presentan en la figura 6.3.

Glándula hipófisis

La *glándula hipófisis* está enlazada con la base del hipotálamo a través de un pequeño tallo que contiene neuronas, vasos sanguíneos y tejido conectivo (véase figura 6.4). Esta estructura del tamaño de un guisante consiste de dos glándulas/lóbulos diferentes: *a*) la *hipófisis anterior* (adenohipófisis) que segrega *hormonas del crecimiento*, *gonadotropinas*, *prolactina*, *hormona estimulante de la tiroides* (TSH) y *corticotropina* (ACTH) (véase más adelante) y *b*) la *hipófisis posterior* (neurohipófisis) que regula la secreción de las hormonas *oxitocina* y *arginina vasopresina*.

Las *hipófisis anterior* y *posterior* tienen orígenes embriológicos independientes, lo cual enfatiza la autonomía de estos dos lóbulos. La liberación de hormonas en la hipófisis anterior (adenohipófisis) está bajo el estricto control de neuronas neurosecretoras en el hipotálamo (estas hormonas se denominan *hormonas liberadoras*).

FIGURA 6.3

Glándulas endocrinas: posición de las glándulas en el cuerpo y sus principales funciones.

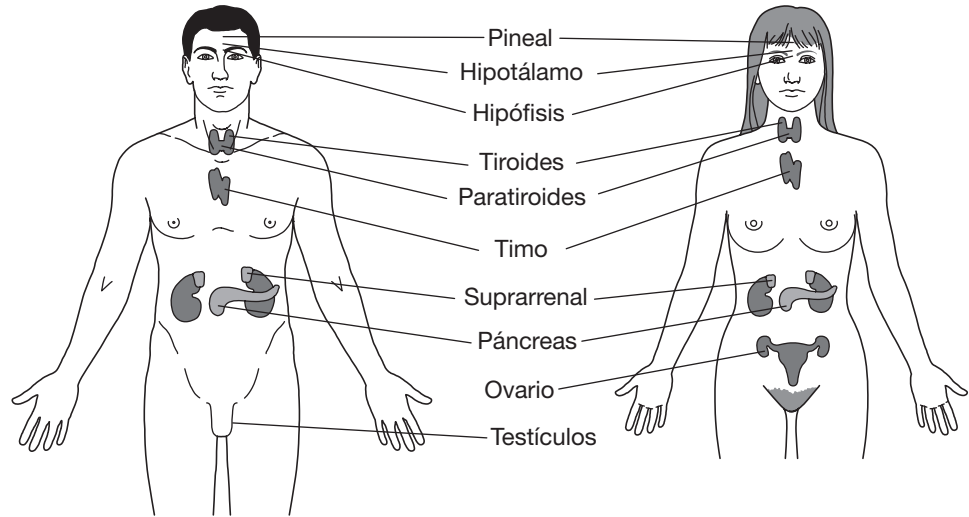
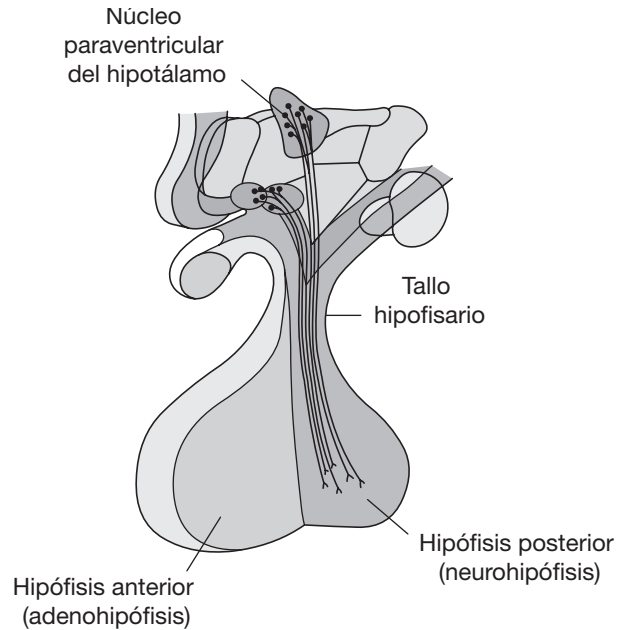


FIGURA 6.4

Fisiología del núcleo paraventricular (NPV) del hipotálamo donde se localizan los cuerpos celulares del factor liberador de corticotropina (CRF).



La *hipófisis anterior* (adenohipófisis) está compuesta de tejido glandular que sintetiza hormonas proteicas, aunque el hipotálamo controla su liberación (véase figura 6.5); el hipotálamo secreta hormonas liberadoras que fluyen por la sangre hasta la hipófisis anterior (adenohipófisis), donde estimulan o inhiben la liberación de hormonas que entonces fluyen a otras glándulas para ejercer su acción. Con frecuencia, la hipófisis anterior recibe el nombre de *glándula maestra* debido a que sus productos son *hormonas trópicas* cuyo propósito esencial es influir en la liberación de hormonas en otras glándulas: sus secreciones controlan el momento oportuno y cantidad de hormonas producidas por otras glándulas, como la tiroides, glándulas suprarrenales y ovarios/testículos. Entre estas funciones, secreta una hormona que informa a los riñones que deben disminuir la cantidad de agua excretada en la orina, un mecanismo útil cuando el cuerpo está carente de agua (figura 6.6).

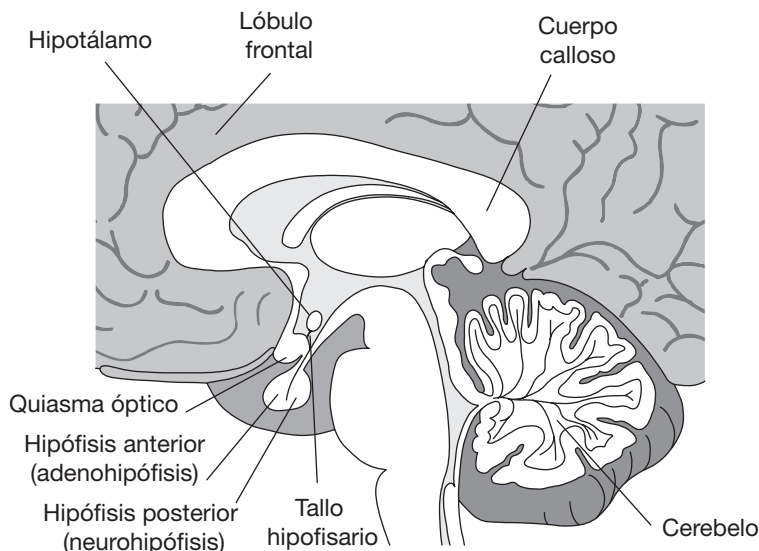


FIGURA 6.5

Posición del hipotálamo y de la glándula hipofisiaria.

Órgano	Hormona	Funciones
Hipotálamo	Diversas hormonas liberadoras	Estimula o inhibe la liberación de diversas hormonas en la hipófisis.
Hipófisis anterior (adenohipófisis)	Hormona estimulante de la tiroides (TSH)	Estimula la glándula tiroides.
	Hormona luteinizante (LH)	Aumenta la producción de progesterona (mujer) y testosterona (hombre); estimula la ovulación.
	Hormona foliculoestimulante (FSH)	Aumenta la producción de estrógenos y la maduración del óvulo (mujer), así como la producción de espermatozoides (hombre).
	ACTH	Aumenta la secreción de hormonas esteroideas en la glándula suprarrenal.
	Prolactina	Aumenta la producción de leche.
Hipófisis posterior (neurohipófisis)	β -endorfina	Reducción del dolor.
	Oxitocina	Controla las contracciones uterinas, liberación de leche, ciertos aspectos de comportamiento parental y placer sexual.
	Vasopresina	Contrae los vasos sanguíneos; eleva la presión arterial.

FIGURA 6.6

Las hormonas y funciones generales del hipotálamo y de la glándula hipofisiaria.

La *hipófisis posterior* (neurohipófisis) está formada por tejido nervioso y se puede considerar como una extensión del hipotálamo (es decir, los axones de las neuronas hipotalámicas se extienden hacia abajo en un fascículo grande detrás de la hipófisis anterior). También forma el tallo hipofisario que da la apariencia de que la hipófisis anterior cuelga del hipotálamo. Las neuronas en el hipotálamo sintetizan las hormonas *oxitocina* y *vasopresina*, además de pequeñas cantidades de otros péptidos. Entonces, las células hipotalámicas transportan estas hormonas a través de sus axones hasta sus terminales en la hipófisis posterior.

El hipotálamo regula una amplia variedad de procesos fisiológicos, incluyendo mantenimiento de la temperatura corporal, equilibrio de agua, sueño y alimentación. Sus funciones están facilitadas en gran medida por la glándula hipófisis que responde a las hormonas liberadoras secretadas por el hipotálamo (existe un factor independiente liberador para cada hormona que secreta la hipófisis). La acción del hipotálamo se observa en la liberación de las hormonas tiroideas.

Tiroides

Esta glándula con forma de mariposa que se encuentra en la base del cuello segrega dos hormonas tiroideas: *a) tiroxina* y *b) triyodotironina*. Estas hormonas controlan la tasa de todos los procesos metabólicos e influyen en el crecimiento y desarrollo. Adheridas a la tiroides existen cuatro glándulas muy pequeñas llamadas paratiroides; éstas liberan *hormona paratiroidea* y *calcitonina*, que regula el nivel de calcio en la sangre.

El crecimiento y actividad de la tiroides están controlados por *a)* el hipotálamo que secreta hormona liberadora de la tiroides (TRH; también llamada *tirotropina*), que se enlaza con las células de la hipófisis anterior (adenohipófisis), denominadas *tirotrópicas*, lo cual *b)* estimula la hipófisis anterior para secretar *hormona estimulante de la tiroides* (TSH). La TSH viaja en la sangre hasta las células de la glándula tiroides y estimula la síntesis y secreción de hormonas tiroideas, que afectan (quizá a todas) las células del organismo. Ahora bien, cuando las concentraciones sanguíneas de hormonas tiroideas llegan a cierto nivel, se inhiben las neuronas que segregan TRH en el hipotálamo y esto inhibe a su vez la liberación de TSH en la hipófisis anterior (adenohipófisis) y con ello reduce la liberación de hormonas tiroideas. El *eje hipotálamo-hipófisis-tiroides* (HHT) es un ejemplo de la acción de un *mecanismo de retroalimentación negativa*. Cuando los niveles en sangre de la hormona tiroidea caen por debajo de cierto nivel, se libera esta inhibición hipotalámica y de nuevo se segrega TRH y se activa el eje HHT.

Páncreas

El páncreas está localizado junto al intestino delgado. Cumple con dos funciones: *a)* segrega enzimas digestivas dentro del intestino delgado y *b)* segrega hormonas para la regulación de los niveles de azúcar en la sangre (nuestra discusión se ocupa sólo de la segunda función).

El páncreas está formado por muchos conjuntos pequeños de células llamadas islotes (existen aproximadamente 1 millón de islotes en los seres humanos). Los islotes pancreáticos albergan tres tipos principales de células, cada una de las cuales produce una hormona diferente: *a)* las *células alfa* producen *glucagon* (que tiene el efecto opuesto a la insulina; es decir, aumentan los niveles de glucosa en la sangre, lo cual garantiza que exista glucosa suficiente para el cerebro); *b)* las *células beta* producen *insulina*; y *c)* las *células delta* producen *somatostatina* (implicada en el crecimiento y desarrollo). La insulina es vital para la homeostasis de la glucosa en la sangre; una perturbación en la producción de insulina conduce a la enfermedad llamada *diabetes mellitus* (véase más adelante).

Glándula suprarrenal

Estas glándulas con forma triangular están localizadas encima de los riñones. Como se discute más adelante, son importantes en la mediación de las reacciones ante el estrés, a través del *eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal* (HHS). La glándula suprarrenal está formada por dos regiones diferentes: *a)* la *médula* (secreta adrenalina y noradrenalina) y

b) la *corteza* (secreta hormonas esteroideas, incluyendo glucocorticoides y andrógenos). La médula y la corteza son glándulas funcionalmente independientes y tienen diferentes orígenes embriológicos.

La *médula suprarrenal* sintetiza y secreta adrenalina y noradrenalina, que tienen los mismos efectos que las liberadas de las terminales neuronales de la rama simpática del sistema nervioso autónomo, aunque los efectos de estas hormonas tienen una duración mayor. Los efectos fisiológicos de la secreción de estas dos hormonas se inician en los receptores con los que se enlazan en la superficie de las células blanco. En esencia, su respuesta fisiológica tiene que ver con el manejo del estrés: aumento en ritmo cardíaco, constricción de vasos sanguíneos (con lo cual aumenta la presión arterial), aumento en tasa metabólica, dilatación de las pupilas, cese de procesos no esenciales (p. ej., digestión y actividad motora) y aumento en emisión de azúcar del hígado.

La *corteza suprarrenal* es un sitio para la fabricación de muchas hormonas esteroideas, incluyendo las hormonas sexuales, en particular andrógenos; la producción de corticosteroides es especialmente importante (véase adelante).

Glándula pineal

Esta glándula, localizada al centro del encéfalo, está conectada con los nervios de los ojos y la estimula la luz. El *sistema fotoneuroendocrino* está bajo la influencia de los fotorreceptores que se proyectan al *núcleo supraquiasmático*, que es el sitio del reloj circadiano endógeno. La glándula produce *melatonina* (que también se produce en otros sitios del organismo; p. ej., en los intestinos) durante la noche cuando está oscuro y se secreta más de esta hormona en la oscuridad del invierno. La melatonina promueve el sueño, deprime la actividad de las gónadas y tiene efectos sobre la tiroides y corteza suprarrenal.

Glándulas sexuales: ovarios y testículos

Los testículos y los ovarios cumplen con dos funciones: a) la producción de los elementos reproductivos del esperma (testículos) y de los folículos (ovarios) (funciones *gametogénicas*) y b) hormonas sexuales esteroideas. Los *ovarios* secretan estrógenos, que son responsables de las características femeninas y participan en el comportamiento sexual; otra hormona (progesterona) prepara al útero para la implantación del embrión. Los *testículos* son responsables de la producción de testosterona (junto con la glándula suprarrenal) que, a su vez, es responsable de las características masculinas y la excitación sexual. La acción de estas dos hormonas se analiza con mayor detalle más adelante. En el feto varón, las gónadas se diferencian para formar los testículos al inicio de la gestación y para la octava semana ya están produciendo cantidades apreciables de testosterona, junto con otros andrógenos (figura 6.7).



En relación con el sistema nervioso central, ¿las glándulas endocrinas son subordinadas o gobiernan al sistema?

Hormonas neuroendocrinas

Esta sección resume la acción de las principales hormonas. En las siguientes secciones se analizan con más detalle las acciones de algunas de las hormonas más importantes.

Insulina

La insulina es una hormona proteica secretada por el páncreas. Ejerce una influencia sobre un gran número de células del cuerpo que utilizan glucosa (un azúcar) como com-

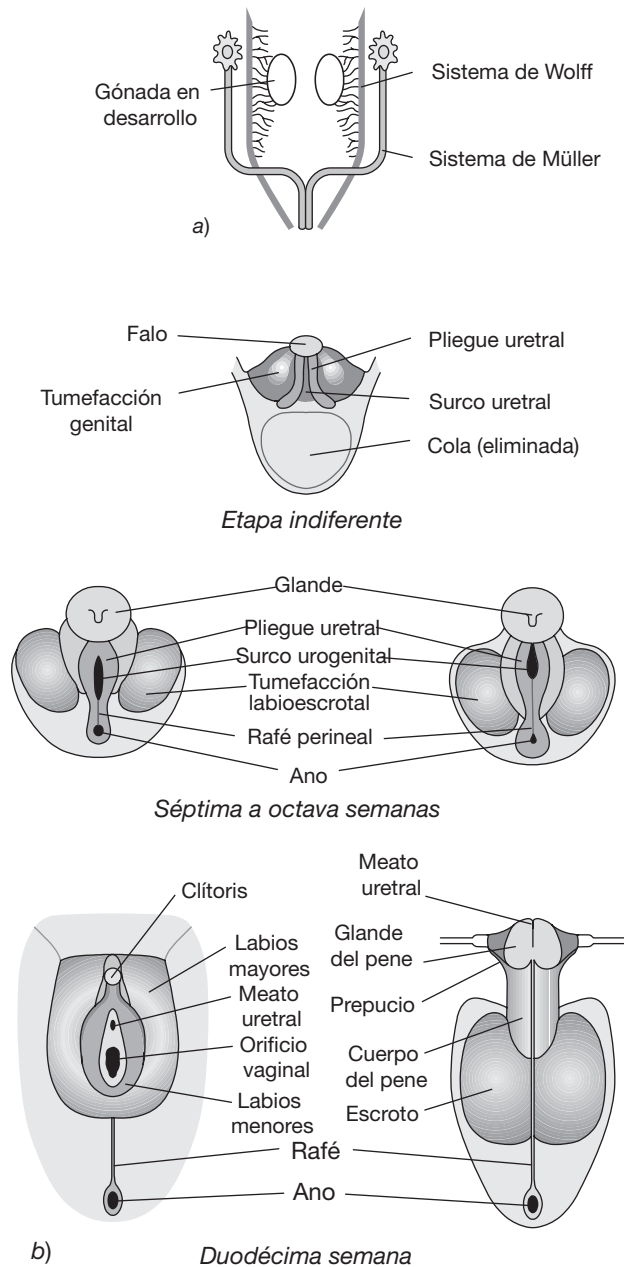


FIGURA 6.7

Sistemas de Wolff y de Müller y desarrollo de los genitales. A las seis semanas, el feto humano tiene las bases de los conductos reproductivos de Wolff (masculino) y Müller (femenino): esta es la etapa indiferente o indiferenciada a). De la séptima a la octava semana, bajo la influencia de la testosterona testicular, se desarrolla el sistema masculino de Wolff y la sustancia inhibidora de Müller produce que el sistema de Müller degenera; en ausencia de testosterona, el sistema de Müller se desarrolla para formar los conductos reproductivos y no se desarrolla el sistema de Wolff. Para la duodécima semana, los sistemas reproductivos femenino y masculino se han desarrollado b).

bustible para obtener energía. Cuando se eleva el nivel de glucosa en la sangre (p. ej., luego de comer una barra de chocolate) un sistema de control detecta esta concentración y desencadena la liberación de insulina. La insulina promueve la captación de la glucosa en las células (las neuronas son la principal excepción: no dependen de la insulina para

la captación de glucosa). Los bajos niveles de glucosa conducen a una reducción en insulina y a que las células insulino dependientes no utilicen la glucosa. Dado que el cerebro emplea glucosa como su único combustible, esta reducción en la captación de glucosa en el organismo es importante: permite que la glucosa restante sea para uso exclusivo del cerebro.

Una inyección de glucosa directamente al torrente sanguíneo o la ingestión de alimento conducen a un aumento en la liberación de insulina. Sin embargo, la mera vista u olor de comida también conduce a liberación de insulina: este *efecto insulínico de anticipación de la glucosa* es adaptativo porque la anticipación de glucosa permite que el cuerpo comience a metabolizarla a fin de que los niveles de glucosa relacionados con el alimento no se eleven o caigan de manera muy pronunciada. El sistema de insulina del páncreas permite que el cuerpo mantenga concentraciones constantes de glucosa en la sangre, a pesar de las variaciones en frecuencia y contenido de los alimentos – ¡sin este sistema, saltarse el desayuno conduciría a estado de coma y muerte!

Corticotropina (ACTH)

La hipófisis anterior secreta *corticotropina* (ACTH) en respuesta a la *hormona liberadora de corticotropina* (CRH) que proviene del hipotálamo; la CRH se libera en respuesta a diversas formas de estrés (véase adelante). La ACTH (también llamada *hormona corticotropa*) estimula la corteza suprarrenal, conduciendo a la secreción de *glucocorticoides*, como la hidrocortisona. Los corticosteroides inhiben a la CRH misma a través de un mecanismo de retroalimentación negativa. La liberación de ACTH estimula la capa externa de la glándula suprarrenal (la *corteza suprarrenal*) para secretar corticosteroides (siendo el principal en los humanos la hidrocortisona; también existen otros tipos de corticosteroides). La liberación de corticosteroides eleva el azúcar en sangre y aumenta el metabolismo. Estos resultados son importantes en términos de urgencia, cuando el cuerpo se alista para un estado de respuesta rápida. Como se analiza más adelante, este sistema interviene en el estrés a largo plazo, que puede conducir a varias enfermedades.

Entre sus otras funciones, la ACTH participa en la expectativa de que el sueño termina en un momento específico: se presenta un notable aumento en la concentración de esta hormona una hora antes de despertar (Born *et al.*, 1999). De este modo, la ACTH parece avivar al cuerpo para la acción —es posible que esta liberación ocurra demasiado pronto en los pacientes deprimidos, quienes frecuentemente experimentan despertar a horas tempranas—.

Una prueba común de la respuesta de la glándula suprarrenal a la ACTH es la “prueba de supresión con dexametasona” en la que se administra esta sustancia, que es un esteroide sintético similar a la hidrocortisona, y se miden los niveles de hidrocortisona. Los niveles deberían disminuir en respuesta a la administración de dexametasona, porque ésta imita la acción de la hidrocortisona, que en los individuos normales consiste en suprimir la liberación de ACTH de la glándula hipófisis y, por tanto, la estimulación de la glándula suprarrenal y la secreción de hidrocortisona. Esta prueba identifica a las personas que producen demasiada hidrocortisona, lo cual representa un importante riesgo de salud.

Glucocorticoides

El cortisol es el más importante de los glucocorticoides en los seres humanos; participan en el metabolismo de la glucosa al mantener un nivel constante de glucosa en sangre. Los glucocorticoides se secretan en respuesta a un solo estimulador: la *corticotropina* (ACTH; véase antes) que procede de la hipófisis anterior (adenohipófisis).

Arginina vasopresina

La arginina vasopresina (AVP), que se produce en la hipófisis anterior (adenohipófisis), es una hormona que regula los líquidos del organismo; debido a su papel, es frecuente que la AVP se llame hormona antidiurética (ADH). Dado que el cuerpo está compuesto de un 60 por ciento de agua, la regulación del líquido corporal es vital. La AVP se sintetiza en las neuronas encefálicas y se transporta por los axones hasta las terminales en la glándula hipófisis posterior (neurohipófisis), donde se le almacena. Cuando el cuerpo tiene deficiencia de agua, las neuronas lo detectan y entonces excitan las neuronas productoras de AVP. La activación de las neuronas que contienen AVP causa que liberen esta hormona en la sangre, que la transporta a los riñones, lo cual inhibe la producción de orina. Cuando hay un exceso de agua en el organismo, se inhibe la secreción de AVP y los riñones excretan más orina. La deficiencia de AVP provoca diabetes insípida, que implica que se excreten grandes volúmenes de orina. Además de estas funciones reguladoras básicas, también se ha implicado a esta hormona en el apego y la vinculación de pareja.

Oxitocina

La oxitocina se produce en las células neurosecretoras del hipotálamo y se transporta a la hipófisis posterior (de la misma manera que la AVP); también se secreta dentro del cerebro y en los testículos y ovarios. Es responsable de la salida de leche de los senos, la estimulación de contracciones musculares durante el parto (se libera durante el parto cuando el feto estimula el cuello de la matriz y la vagina, aumentando las contracciones musculares) y establece la conducta materna (p. ej., inyectar oxitocina en ratas vírgenes o no preñadas conduce a conducta materna, en tanto que antagonizar la acción de la hormona conduce a una incapacidad de la madre para aceptar a sus crías). El cuerpo libera enormes cantidades de oxitocina durante el orgasmo (3 a 5 veces el nivel normal en la sangre) tanto en varones como en mujeres, lo cual conduce al “resplandor” posterior al orgasmo. Como la vasopresina, es importante en el apego y vinculación de pareja.

La oxitocina es sensible al tacto y al contacto físico y es una de las hormonas implicadas en el amor romántico. Se puede considerar como un estímulo incondicionado (EIC) que refuerza el estímulo condicionado (EC; p. ej., una persona específica) asociado con su liberación. Se establece un ciclo en el que la liberación de oxitocina conduce a tocamiento recíproco, lo cual conduce a mayor contacto físico. Esto sucede en el apego entre madre y bebé al igual que entre amantes.

En el caso de la conducta sexual, la liberación de oxitocina aumenta el deseo y la receptividad sexuales; conduce a un aumento en testosterona, lo cual eleva el impulso sexual en varones y mujeres. En las mujeres, estimula la liberación de estrógeno y prepara a la vagina para la penetración. La oxitocina también aumenta la sensibilidad del pene y los pezones e intensifica el orgasmo; la mayor estimulación de estos órganos conduce entonces a mayor aumento en su secreción.

Los efectos de la oxitocina dependen en gran medida de los estrógenos y sus efectos aumentan en la medida que se incrementa el estrógeno. Por tal razón, parece ser que el tacto afecta más a las mujeres que a los hombres y esta sensibilidad varía según el ritmo menstrual, con mayor sensibilidad alrededor de la ovulación, a mitad del ciclo. Parece ser que la oxitocina altera la memoria, de modo que un abrazo o la actividad sexual después de una discusión podrían reducir los recuerdos de la pelea previa e incluso provocar que se olvide la angustia provocada.

Los estudios experimentales apoyan el papel de la oxitocina en el comportamiento sexual y maternal. La oxitocina *a*) facilita la conducta materna en ratas hembras prepara-

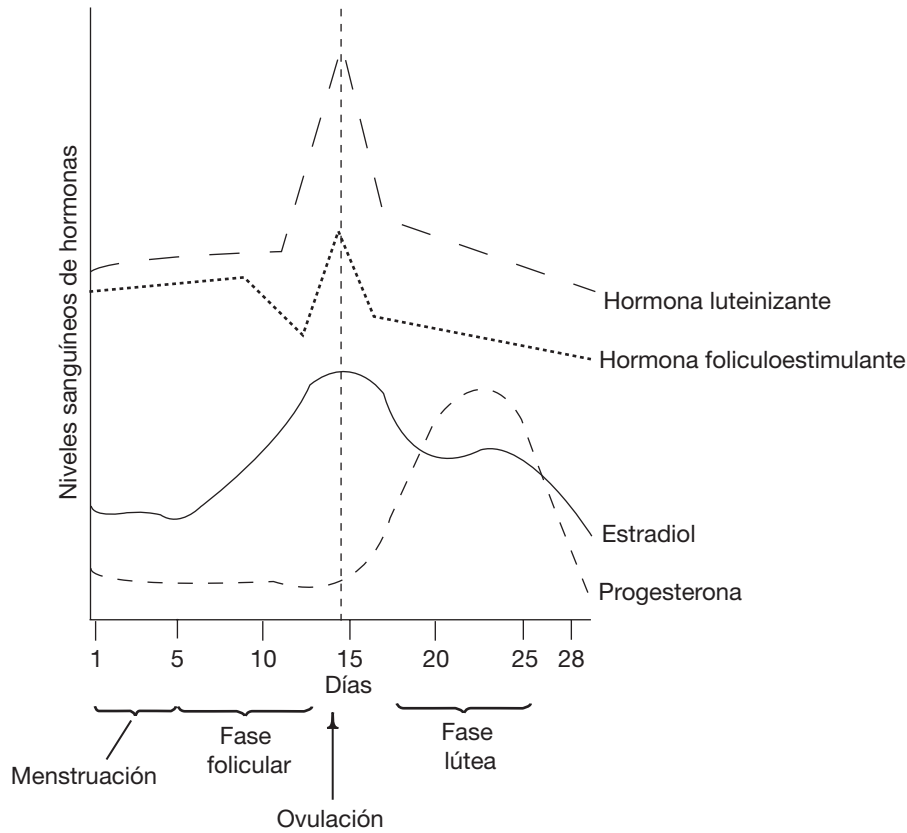


FIGURA 6.8

Niveles de hormona durante el ciclo menstrual. Al inicio del ciclo, la hipófisis anterior libera *hormona foliculoestimulante* (FSH), que promueve el crecimiento del folículo en el ovario. El folículo nutre al óvulo (célula huevo) y conduce a la producción de estrógeno. Hacia la mitad del ciclo, el folículo se vuelve más sensible a la FSH (aunque la concentración de esta hormona en sangre está disminuyendo). Como resultado, el folículo produce mayores cantidades de un tipo de estrógeno, estradiol, que conduce a un aumento en la liberación de FSH y una descarga de hormona luteinizante (LH) en la hipófisis anterior (adenohipófisis): la FSH y la LH causan que el folículo libere la hormona progesterona, que prepara al útero para la implantación del óvulo fertilizado a mitad del ciclo, cuando la concepción es posible.

das con estrógeno; *b*) en ratas vírgenes, induce comportamiento materno pleno luego de minutos de la inyección y *c*) la inyección de un antagonista de la oxitocina (que bloquea sus efectos) suprime el inicio de comportamiento materno en ratas luego del parto. Sin embargo, estos efectos no se observan después de varios días de haberse presentado el comportamiento materno, lo cual indica que la oxitocina participa en el inicio más que en el mantenimiento de la vinculación materna (Leckman, Mayes y Cohen, 2002).

Somatotropina y somatostatina

La hormona del crecimiento (GH) se sintetiza y secreta en células llamadas *somatotropas* en la hipófisis anterior (adenohipófisis). La principal función de esta hormona es estimular al hígado y a otros tejidos (p. ej., páncreas) para que segreguen IGF-1 (es decir, *factor de crecimiento insulínico 1*) que, a su vez, estimula la producción de células de cartílago, lo cual resulta en crecimiento óseo. La secreción de esta hormona es mayor durante los años de desarrollo; su alteración conduce a baja estatura (“enanismo”). La

GH está controlada por dos hormonas liberadas del hipotálamo: la hormona liberadora de hormona del crecimiento (*somatotropina*) promueve su liberación y la somatostatina la inhibe. Además de su uso clínico en niños de baja estatura, las hormonas del crecimiento se utilizan ampliamente en ganadería para acelerar el crecimiento del ganado y aumentar la producción lechera.

Melatonina

Esta hormona se libera en la glándula pineal y está controlada por receptores sensibles a la luz. La secreción de melatonina se vincula con el ritmo circadiano de 24 horas. Los viajeros que cruzan los husos horarios a menudo toman tabletas de melatonina para “ajustar sus relojes biológicos” (es decir, para cambiar de fase sus ritmos circadianos a fin de equiparlos con la fase de noche/día del nuevo huso horario). Luego de dos horas de tomar la melatonina, se induce sueño (a menos que se tome tarde en la noche cuando la glándula pineal está produciendo su propia melatonina).

El trastorno afectivo estacional (SAD; un tipo de depresión) se relaciona con la producción de demasiada melatonina. En los países del hemisferio norte que reciben poca luz solar durante ciertas épocas del año, la prevalencia de SAD es elevada. Los pacientes con este trastorno reciben *fototerapia*, que consiste en sentarse frente a una luz brillante durante varias horas diarias para inhibir la producción de melatonina.

Gonadotropinas

Esta clase de hormonas se segrega de las células en la hipófisis anterior (adenohipófisis) llamadas *gonadotropas*. Estas células estimulan la producción de testículos y ovarios (es decir, las gónadas; véase adelante); son esenciales para la reproducción pero no para mantener la vida. Las gonadotropinas hipofisarias incluyen la *hormona luteinizante* (LH) y la *hormona foliculoestimulante* (FSH). El regulador de la LH y la FSH es la secreción de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) del hipotálamo. La retroalimentación negativa de las gónadas inhibe la posterior síntesis y secreción de LH y FSH (figura 6.9).

Hormona luteinizante (LH): en ambos sexos, la LH estimula la secreción de esteroides sexuales provenientes de las gónadas (testosterona de los testículos y estrógeno de los ovarios). Además, en las mujeres, grandes cantidades de LH son responsables de la producción de folículos maduros en los ovarios durante la fase preovulatoria del ciclo menstrual; durante la ovulación, estos folículos viajan por las trompas de Falopio, donde ocurre la fertilización antes de que el óvulo fertilizado se implante en la pared del útero (es decir, matriz). La *hormona foliculoestimulante* (FSH) estimula la maduración de los folículos ováricos y también es responsable de la producción de espermatozoides en el hombre.

Prolactina

Los *lactotropos* secretan esta hormona en la hipófisis anterior (adenohipófisis); también la secretan otras células del organismo, incluyendo las células inmunológicas, el cerebro y el útero durante el embarazo. Estimula el crecimiento de la glándula mamaria y la producción de leche en los mamíferos (es decir, lactancia) y estimula los ovarios para secretar la hormona *progesterona*. Sin embargo, sus efectos van más allá de estas funciones. Por ejemplo, algunos tipos de células inmunológicas sintetizan y segregan prolactina, lo cual sugiere que esta hormona quizá actúe como un modulador paracrino (es decir, que actúa sobre las células circundantes) o autocrino (es decir, que actúa sobre sí mismo) de la actividad inmune. A diferencia de la mayoría de las demás hormonas liberadas de

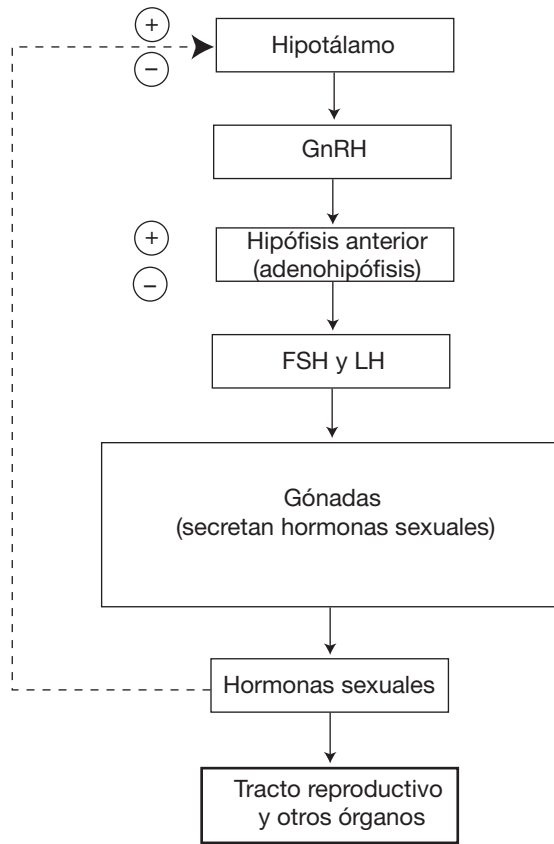


FIGURA 6.9

Sistema hipotálamo-hipófisis-gónadas. Las *gonadotropinas* estimulan a los testículos, ovarios e hipófisis. Las gonadotropinas incluyen a la *hormona luteinizante* (LH) y la *hormona foliculoestimulante* (FSH), cuyo regulador es la secreción de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) del hipotálamo. La retroalimentación negativa de las gónadas inhibe la posterior síntesis y secreción de LH y FSH.

la hipófisis anterior (adenohipófisis), que se estimulan a través de factores liberadores provenientes del hipotálamo, en este caso el hipotálamo suprime la secreción de prolactina (la dopamina cumple con esta función al enlazarse con los lactotrofos productores de prolactina en la hipófisis anterior (adenohipófisis); cuando se libera esta supresión hipotalámica, entonces la hipófisis anterior (adenohipófisis) sintetiza y secreta prolactina. Además, otras hormonas, incluyendo la *hormona liberadora de la tiroides* (TRH), también suprimen la liberación de prolactina; el estrógeno tiene el efecto opuesto, en especial durante el periodo final del embarazo, cuando los senos necesitan prepararse para la producción de leche.

Hormonas sexuales

Las gónadas no sólo producen espermatozoides y óvulos, también liberan hormonas. Las dos clases principales de hormonas gonadales son los *andrógenos* y los *estrógenos*; la testosterona es el andrógeno más común, mientras que el estradiol es el estrógeno más común. Los testículos y ovarios producen *ambas* hormonas, aunque en cantidades muy diferentes: en comparación con los varones, las mujeres producen una cantidad mínima de testosterona, sólo la suficiente para la ovulación normal (aunque es suficiente para

umentar la actividad sexual); los varones adultos producen 20 veces más (aproximadamente 7 mg por día). Estas hormonas esteroideas también se sintetizan y liberan en la glándula suprarrenal.

Los andrógenos se denominan “hormonas masculinas” porque su nivel es mucho más alto en los hombres que en las mujeres. A los estrógenos frecuentemente se les conoce como “hormonas femeninas” debido a que su nivel es 10 veces mayor en las mujeres. Los ovarios y testículos liberan una clase de hormonas llamadas *progestinas*, de las cuales la más común es la progesterona, que en la mujer prepara el útero (p. ej., al disminuir la sensibilidad uterina a la oxitocina) y los senos para el embarazo. En los hombres, el estrógeno está presente en bajas concentraciones en la sangre, pero en concentración muy alta en el semen (de hecho, es mayor que la concentración sérica en las mujeres). Este hallazgo ha conducido a la sugerencia de que esta hormona representa un importante papel en la fertilidad masculina (Hess *et al.*, 1997).

Testosterona

La testosterona se secreta en los cuerpos tanto de varones como de mujeres. Se produce en los testículos y glándula suprarrenal del varón, en tanto que en las mujeres sólo se produce en la glándula suprarrenal. Su secreción está controlada por otras hormonas (es decir, *gonadotropinas*) que se secretan dentro del torrente sanguíneo en la glándula hipófisis. La testosterona representa un papel en la motivación y comportamiento sexuales y parece ser importante en las jerarquías de dominio (p. ej., la derrota de un primate macho conduce a una disminución de esta hormona, lo cual altera el comportamiento del macho haciéndolo menos desafiante, lo que podría ser una estrategia sensata a corto plazo dada la derrota previa). En el caso de la conducta sexual, los niveles de testosterona son mayores entre los 15 y 25 años de edad, cuando la motivación sexual está en su máximo típico.

Como se señaló antes, los andrógenos y estrógenos son hormonas esteroideas y, como tales, ejercen su acción dentro de la maquinaria molecular de la célula conduciendo a la expresión de los genes. Ahora bien, algunos de los genes que activan estas hormonas sexuales son *genes limitados al sexo* porque sus efectos son más fuertes en un género más que en el otro. Por ejemplo, el estrógeno activa los genes responsables del desarrollo de los senos en las mujeres mientras que los andrógenos activan los genes responsables del crecimiento de vello facial en los varones. Los andrógenos estimulan el crecimiento de vello púbico en ambos sexos. Por tanto, las diferencias XY entre hombres y mujeres explican los efectos diferenciales de los andrógenos y estrógenos: si esto no fuera así, entonces sus efectos serían iguales en ambos sexos (aunque en diversos grados, dependiendo de sus concentraciones sanguíneas). Por tanto, no es sorprendente que las hormonas sexuales sean esteroideas que se enlazan con los receptores intracelulares capaces de la transcripción de ADN (véase antes).

Después de la remoción de los testículos u ovarios en la rata, el comportamiento sexual declina en proporción a las concentraciones en sangre de las hormonas sexuales. La testosterona restaura la sexualidad en machos castrados; el estrógeno activa la conducta sexual en las hembras. En la gran mayoría de las especies, los machos compiten por el acceso a las hembras (es decir, la selección sexual; véase capítulo 2); la agresión es una manera común de obtener este acceso. Los mayores niveles de testosterona se asocian con aumento en agresión. Por tanto, las hormonas sexuales son fundamentales para el componente clave de la aptitud: la reproducción sexual.

Al resumir los principales efectos de las hormonas, debería recordarse que funcionan de manera sinérgica; es demasiado simplista asociar una hormona con un efecto o con unos cuantos efectos aislados: la acción de una hormona depende a menudo de

las acciones de otras hormonas y es posible que tenga efectos múltiples (la naturaleza favorece las adaptaciones que cumplen con más de un propósito: esto hace uso eficiente de los recursos y permite que las funciones de reciente evolución tomen como base las *preadaptaciones*; véase capítulo 2). Por ejemplo, el *factor liberador de corticotropina* (CRF), *vasopresina*, *oxitocina* y *corticotropina* (ACTH) parecen tener efectos sobre el temor y la ansiedad, al igual que en aprendizaje y la memoria (Croiset, Nijsen y Kamphuis, 2000).



¿Hasta que grado somos esclavos de nuestras hormonas?

El ciclo menstrual

El sistema reproductor femenino se caracteriza por su periodicidad, el *ciclo del estro*, que típicamente dura 28 días. Este ciclo es el resultado de las interacciones de los ovarios, hipófisis anterior (adenohipófisis) e hipotálamo. El ciclo comienza con la secreción de *hormona liberadora de gonadotropina* (GnRH) de las neuronas en el hipotálamo; el efecto de retroalimentación del estrógeno en la hipófisis anterior (adenohipófisis), y posiblemente también en el hipotálamo, que se asocia con efectos excitatorios e inhibitorios (véase figura 6.8, antes). La retroalimentación positiva se observa como una descarga de hormona luteinizante (LH) que antecede a la ovulación (en el varón sólo se presenta retroalimentación negativa en la hipófisis anterior, adenohipófisis).

Al inicio del ciclo menstrual, la hipófisis anterior (adenohipófisis) libera *hormona foliculoestimulante* (FSH), que promueve el crecimiento de un folículo en el ovario; este folículo nutre al óvulo y conduce a la producción de estrógeno. Hacia la mitad del ciclo, el folículo forma cada vez más receptores de FSH; así que, aunque la concentración sanguínea de FSH está disminuyendo, sus efectos sobre el folículo aumentan. Como resultado, el folículo produce cantidades cada vez mayores de un tipo de estrógeno, el estradiol. Esto conduce a un aumento en la liberación de FSH, al igual que a una descarga repentina en la liberación de hormona luteinizante (LH) de la hipófisis anterior (adenohipófisis). La FSH y la LH causan que el folículo libere la hormona progesterona, que prepara al útero para la implantación del óvulo fertilizado. La progesterona también inhibe la liberación adicional de LH. Al final del ciclo menstrual, los niveles de LH y FSH, de estradiol y progesterona disminuyen. Si el óvulo se fertiliza, entonces el nivel de estradiol y progesterona aumentan gradualmente a lo largo del embarazo; si el óvulo no se fertiliza, el recubrimiento del útero se desecha (a través de la menstruación) y comienza de nuevo el ciclo.

Las píldoras anticonceptivas funcionan interrumpiendo el ciclo de retroalimentación entre los ovarios y la hipófisis. La *píldora combinada* contiene tanto estrógeno como progesterona y funciona de varias maneras: los altos niveles de estrógeno que comienzan poco después del final del periodo menstrual suprimen la liberación de FSH, lo cual previene el desarrollo del folículo y la liberación del óvulo. La progesterona bloquea la secreción de LH, lo cual es una garantía adicional de que no se liberará el óvulo. A diferencia de las mujeres que muestran aumento en las fantasías sexuales, masturbación e inicio de comportamiento sexual a mitad del ciclo (*periodo preovulatorio*), es decir, el momento de mayor concentración sanguínea de estrógeno y de mayor fertilidad, las mujeres que utilizan la píldora anticonceptiva no muestran aumento en este periodo (Adams, Gold y Burt, 1978), lo cual sugiere que el estrógeno es importante para mantener la motivación y conducta sexual.

Las mujeres que viven juntas tienden a sincronizar sus ciclos menstruales (McClintock, 1999; Weller, 1998) y tomar la píldora anticonceptiva elimina este efecto, lo cual sugiere que los seres humanos, como la mayoría de los demás mamíferos, somos sen-

sibles a las feromonas (es decir, señales químicas aerotransportadas, que no se detectan de manera consciente y que pueden afectar la fisiología y el comportamiento; Wyatt, 2003). Para someter a prueba si las feromonas son responsables de esta sincronización, se expuso a mujeres jóvenes a las secreciones tomadas de las axilas de donadoras. La mayoría de las mujeres expuestas sincronizaron sus ciclos con los de las donadoras (Preti *et al.*, 1986; Russell, Switz y Thompson, 1980). Además, Stern y McClintock (1998) encontraron que los componentes sin olor de las axilas de mujeres, tomados en diferentes fases de su ciclo menstrual, afectaban la liberación de LH (la aceleraban o demoraban dependiendo de la fase del ciclo de la donadora).

La mayoría de los mamíferos utilizan feromonas en la atracción sexual. Los efectos de las feromonas dependen de la actividad del órgano *vomeronasal* (un conjunto de receptores localizados cerca de los receptores olfatorios). Esta es una estructura prominente en la mayoría de los mamíferos y se puede observar con facilidad en el feto humano, pero en los adultos humanos es muy pequeño (Monti-Bloch *et al.*, 1994). Hasta la fecha existe poca evidencia de que los seres humanos utilicen feromonas en la atracción sexual. Sin embargo, unos cuantos estudios sí sugieren un papel en la sexualidad. Por ejemplo, cuando se aplican a mujeres las secreciones de las axilas de varones (durante seis horas y enmascaradas por una fragancia), esto altera la duración y momento de aparición del ciclo menstrual y afecta su estado de ánimo (aumentando la relajación y reduciendo la tensión). Es posible que las feromonas tengan un impacto sobre diversos componentes de la fertilidad: respuestas endocrinas (efectos de preparación), comportamiento (efectos de liberación), información (efectos de señalización) o estado de ánimo (efectos de modulación). Pero, ¿por qué existiría este fenómeno? Una perspectiva evolutiva afirmaría que, en las sociedades cazadoras-recolectoras, sería ventajoso que las mujeres fuesen fértiles alrededor de la misma época en que están en presencia de los hombres, porque los grupos de varones pasan un tiempo considerable lejos de la comunidad en labores de cacería.

En otros mamíferos, los efectos de las feromonas son amplios. Por ejemplo, los elefantes machos monitorean constantemente la orina de su harén de hembras para determinar cuáles están “en celo” (es decir, sexualmente receptivas y fértiles) —el órgano vomeronasal está en la bóveda de la boca del elefante—. En la orina hay una feromona que activa el circuito directo del cerebro que conduce a una erección instantánea (Rasmussen *et al.*, 1996).



PREGÚNTESE

¿Cuáles podrían ser las ventajas evolutivas de la ovulación sincronizada?

Sexo y género

Las hormonas representan un papel fundamental: *a*) en la *organización* fetal de los órganos sexuales y *b*) durante la pubertad, en el desarrollo de las *características sexuales secundarias* (p. ej., vello púbico, aumento de senos, cambios en la voz). También representan un papel importante en la *activación* del deseo, motivación y conducta sexuales durante la adultez.

Efectos organizacionales

Los efectos organizacionales se refieren al cambio permanente en la estructura (es decir, morfología) tanto de los órganos sexuales como del sistema nervioso central como resultado de la exposición a las hormonas. Estos cambios ocurren en periodos críticos durante la gestación (en el caso de los seres humanos, cerca del tercer y cuarto meses), tiempo en el cual las estructuras sexuales primitivas son más sensibles a la influencia hormonal.

Gónadas

Durante el desarrollo muy temprano de todos los mamíferos, las gónadas son idénticas en los fetos del varón genético (XY) y la mujer genética (XX); ésta es la “etapa sexualmente indiferenciada”. La diferenciación es el proceso de formación del sistema reproductor masculino y femenino a partir de las estructuras indiferenciadas: los *conductos de Müller* y los *conductos de Wolff* (véase figura 6.7 antes). Estas estructuras primitivas degeneran o se desarrollan para formar los testículos en el varón o los óvulos en la mujer,¹ así como los genitales externos. Lo que determina la ruta del desarrollo es la presencia de testosterona: la exposición a esta hormona conduce al desarrollo siguiendo la ruta masculina; en ausencia de esta hormona, los conductos primitivos siguen una ruta femenina.

El mecanismo según el cual se produce la testosterona en los varones con cromosomas XY es la presencia del cromosoma Y, que contiene los genes que conducen a los conductos a desarrollarse para formar los testículos iniciales; entonces, la producción de estos testículos conducen a la producción de testosterona y al posterior crecimiento de los testículos y, de este modo, a la producción de más testosterona: este es el proceso de *gonadogénesis*.

La testosterona también provoca que los conductos primitivos de Wolff se desarrollen en *vesículas seminales* (sacos que almacenan el semen) y el conducto deferente (un conducto que va de los testículos al pene). Una hormona péptida, la *hormona inhibidora de Müller* (MIH), que se libera de los testículos, causa que los conductos de Müller degeneren; al mismo tiempo, los testículos secretan testosterona, que estimula el desarrollo del sistema del conducto de Wolff para formar los órganos sexuales masculinos. En contraste, la mujer se desarrolla siguiendo una vía del desarrollo por omisión para formar los genitales femeninos a partir de los conductos primitivos de Müller y los conductos de Wolff: sus conductos de Wolff degeneran y sus conductos primitivos de Müller se desarrollan para formar las estructuras femeninas (útero y vagina). Parece ser que las hormonas ováricas (estrógeno) no participan en el desarrollo sexual inicial; sin los efectos de la testosterona (que secretan los testículos) el sexo por omisión es femenino.

El *síndrome de Turner* se presenta en mujeres que sólo tienen un cromosoma X (llamadas X0, véase capítulo 2). Estas mujeres no desarrollan ovarios y, por tanto, no tienen los niveles adecuados de estrógeno que requieren de dos cromosomas X; sin embargo, sí desarrollan órganos sexuales internos y genitales externos femeninos. Este síndrome parece mostrar que no se requiere de los estrógenos para que se desarrollen los órganos sexuales femeninos. En consecuencia, parece ser que los andrógenos producen a los varones y la ausencia de hormonas sexuales conduce a la formación del fenotipo femenino.

Por tanto, la producción de testosterona durante los periodos críticos del desarrollo es lo que determina que el feto sea varón (presencia de testosterona) o mujer (ausencia de testosterona), en cuanto a los genitales, órganos reproductores internos y características psicológicas. Los cromosomas X y Y inclinan el desarrollo a favor de una de las dos versiones de sexo. En animales experimentales se puede demostrar que si se expone a la testosterona a ratas genéticamente hembras durante estos periodos críticos, desarrollarán órganos sexuales masculinos. Como se discute más adelante, en los seres humanos ocurren experimentos naturales en los que algunos individuos se desarrollan, tanto morfológica como psicológicamente, siguiendo una línea masculina y femenina.

Los andrógenos (principalmente la testosterona) atraviesan la membrana celular de ciertas células (incluyendo neuronas) y se enlazan con los receptores en el núcleo (al igual que la mayoría de hormonas esteroideas); estos andrógenos se convierten entonces en estradiol (el principal tipo de estrógeno) que en consecuencia altera la expresión de los genes dentro de la célula. Por este medio se expresan los efectos genéticos para formar

características morfológicas, fisiológicas y psicológicas sexuales. Es interesante señalar que el efecto final de la testosterona está mediado por la llamada “hormona femenina”, el estrógeno. (El hecho de que el estrógeno en las mujeres no conduzca al mismo resultado se debe a la presencia de una molécula inhibidora, *alfa fetoproteína*; véase adelante.)

Después de representar este papel fundamental en la organización del sistema reproductor, incluyendo las estructuras cerebrales que median la motivación y comportamiento sexuales típicos, los efectos de las hormonas sexuales permanecen latentes hasta el periodo de la pubertad, cuando se presenta el ingreso adicional de hormonas gonadales que favorecen el desarrollo sexual. Los varones experimentan el “cambio” de voz y la formación de las características sexuales secundarias (p. ej., vello púbico), en tanto que las mujeres comienzan su ciclo menstrual y se almacena tejido graso en caderas, nalgas y senos. La pubertad inicia en el hipotálamo, con la *liberación de hormona luteoestimulante* (LRH) a una tasa de un disparo por hora (estos disparos parecen desencadenarse de acuerdo al peso corporal). Esta hormona liberadora estimula a la hipófisis para que segregue *hormona luteinizante* (LH) y *hormona foliculoestimulante* (FSH) que, a su vez, estimulan a las gónadas para liberar estradiol en las mujeres y testosterona en los varones.

Genes que determinan el sexo

Los genes en los cromosomas X y Y representan un papel importante en la diferenciación sexual. Dos genes principales participan en este proceso: el gen masculinizante SRY y el gen feminizante DAX1.

Gen masculinizante SRY

Una clave para los genes que determinan el sexo provino del estudio de hombres con cromosomas XX, es decir, varones con cromosomas XX femeninos (la primera indicación de que estos sujetos eran genéticamente femeninos proviene con frecuencia del descubrimiento de que son estériles). En estos varones, parece ser que una pequeña parte del cromosoma Y del padre se adhiere al cromosoma X; es este cromosoma X paterno el que se transmite al hijo. Se realizó una búsqueda del gen masculinizante en el cromosoma Y, que está ausente en los hombres XX. Esta investigación reveló una secuencia de 250 pares base, un pequeño gen bautizado SRY (véase Cookson, 1994) y localizado en el brazo corto (mitad superior) del cromosoma Y. Alrededor de la sexta semana de vida fetal, es este gen el que provoca que el tejido indiferenciado se desarrolle para formar testículos; sin esta activación, el tejido seguiría un desarrollo femenino. Es notable que un gen con tan pocos pares base (muchos genes están compuestos por muchos cientos de pares base) pueda tener un efecto tan profundo en la determinación sexual.

Es posible que a un hijo con los cromosomas XY le falte el gen SRY del cromosoma Y (o quizás el gen esté inactivo), de aquí que un varón que cromosómicamente es XY se desarrolle como niña. En todos sentidos parece una niña, pero no se presenta la menstruación y entonces es cuando se identifica el problema.

Gen feminizante DAX1

La ausencia del gen SRY o su inactivación conducen a que el feto desarrolle por omisión los genitales femeninos. También existe otro gen importante: el gen DAX1 está localizado en el cromosoma X y actúa en el mismo punto de la ruta del desarrollo que el gen SRY; en varones normales, el gen SRY gana y el tejido sexual sigue la ruta masculina. No obstante, si el gen DAX1 se duplica, provoca que el individuo que es genéticamente varón (es decir, XY) se desarrolle físicamente como mujer. Parece que la función del

DAX1 es garantizar que los genes masculinos secundarios se atenúen (es un gen anti-masculino), en una dosis demasiado fuerte (debido a la duplicación), vence al gen SRY y apaga los procesos masculinizantes. Con frecuencia, la “mujer” descubre la verdad cuando no presenta la menstruación en la pubertad. También existen mujeres que cromosómicamente son XX y que se desarrollan como varones, debido a la activación del gen SRY y la inacción del DAX1. Por tanto, las interacciones SRY y DAX1 pueden explicar la base genética de los síndromes de inversión sexual, conocidos técnicamente como “inversión sexual sensible a la dosis” (Swain *et al.*, 1998; también consúltese Meeks, Weiss y Jameson, 2003).

Sistema nervioso central

Además de los efectos organizacionales de la exposición temprana a la testosterona sobre el desarrollo de las gónadas y la anatomía reproductora sexual, el sistema nervioso central también atraviesa por una organización que sigue una línea específica según el sexo. El efecto más obvio de esta organización específica del sexo está en el hipotálamo (que controla la hipófisis anterior adenohipófisis, la *glándula maestra*) que, en la mujer, es responsable de los patrones cíclicos de liberación de hormonas desde la pubertad hasta la menopausia (es decir, el ciclo menstrual). El hipotálamo masculino es incapaz de generar esta liberación cíclica de hormonas, lo mismo ocurre con las mujeres genéticas (XX) expuestas a altos niveles de testosterona durante su periodo crítico de desarrollo, las cuales presentan un desarrollo que sigue la ruta masculina.

Un ejemplo de dimorfismo relacionado con las hormonas se encuentra en el área preóptica medial (APM) del hipotálamo. El APM —un *núcleo sexualmente dimórfico*— es típicamente más grande en los varones que en las mujeres y su estimulación en los hombres provoca el comportamiento masculino típico, en tanto que en las mujeres produce la conducta típica femenina. La destrucción del APM da por resultado una reducción de la motivación sexual en la mayoría de las especies. La dopamina y la noradrenalina son neurotransmisores importantes en el comportamiento sexual; esta conducta también reduce la liberación de dopamina en el núcleo accumbens, una importante estructura cerebral implicada en los procesos de reforzamiento y motivación.

La exposición a los andrógenos en un feto que se está desarrollando sexualmente causa un proceso de masculinización. En la rata, la exposición a la testosterona sensibiliza a la rata macho para la presentación de juego rudo (Fitch y Denenberg, 1998); es decir, la masculinización de los mecanismos del juego. Las ratas macho que heredan insensibilidad a los andrógenos presentan un patrón de juego similar al de las hembras.

Masculinización y feminización

La diferenciación psicológica ocurre siguiendo dos ejes en el encéfalo: *a) masculinización y b) feminización*. En el macho, la testosterona tiene dos efectos sobre el sistema nervioso central: *a) masculinizante y b) desfeminizante* (correspondiente al fenotipo masculino). En ausencia de testosterona, ocurren dos efectos: *a) desmasculinización y b) feminización* (correspondiente al fenotipo femenino). Estos dos ejes producen cuatro posibles categorías (tipos): *a) masculinización-desfeminización* (desarrollo masculino típico); *b) desmasculinización-feminización* (desarrollo femenino típico); *c) masculinización-feminización* (desarrollo masculino atípico) y *d) desmasculinización-desfeminización* (desarrollo femenino atípico). Es posible que los estrógenos participen en la feminización del cerebro femenino durante el desarrollo (Fitch y Denenberg, 1998). El desarrollo de estos tipos de *género* dependen de la exposición a la testosterona en diferentes etapas del desarrollo fetal.

Los efectos de la testosterona están mediados por el estradiol, un tipo de estrógeno, que ejerce efectos masculinizantes sobre el comportamiento sexual (por tanto, es un poco engañoso hablar del estrógeno como la “hormona femenina”). En la hembra, la testosterona (que está presente en bajas concentraciones) no tiene este efecto masculinizante debido a que la *alfa fetoproteína*, que no está presente en los adultos, se enlaza con el estrógeno e impide que salga del torrente sanguíneo e ingrese a las células en desarrollo durante este periodo crítico: si no sucediera este efecto de bloqueo (como ocurre a veces), entonces el estrógeno producido en las mujeres conduciría a la masculinización (en raros casos clínicos, esta proteína es defectuosa, lo cual conduce a la masculinización del cerebro femenino). Los efectos precisos del estradiol dependen de la etapa del desarrollo en la que actúe.

La *masculinización* y la *feminización* se pueden estudiar experimentalmente en la rata, donde es posible ejercer un control riguroso sobre las variables importantes. A partir de tales estudios se sabe que la exposición a la testosterona durante los periodos críticos conduce a un sesgo en los comportamientos específicos del sexo. Por ejemplo, los machos y hembras fenotípicos a los que se ha negado acceso a la testosterona desarrollan comportamiento femenino típico; las hembras expuestas a los andrógenos durante el desarrollo temprano forman conductas masculinas típicas. Una rata masculinizada, pero no desfeminizada, desarrollaría un fuerte potencial para mostrar ambas formas de comportamiento sexual; la *monta* y la adopción de una posición *receptiva* femenina. Es tentador considerar que este proceso subyace a la homosexualidad masculina en humanos, pero en la actualidad se sabe muy poco como para permitir conclusiones firmes al respecto.

Durante este periodo crítico también se desarrollan diferencias psicológicas. Por ejemplo, los monos hembra expuestos a la testosterona durante su periodo sensible participan más en juego rudo que otras hembras; son más agresivas y presentan más gestos faciales amenazantes (Goy, Bercovitch y McBair, 1988). Las ratas hembra expuestas a un solo tratamiento de testosterona el día de su nacimiento muestran una reducción en el comportamiento sexual típico femenino y aumento en el comportamiento sexual típico de los machos al llegar a la adultez (Goy y McEwen, 1980). Las hembras humanas que se han visto expuestas a niveles elevados de andrógenos durante el desarrollo prenatal (debido a un gen que causa una producción inadecuada de hidrocortisona y un exceso en la producción de andrógenos en la glándula suprarrenal: *hiperplasia suprarrenal congénita*, CAH²) tienden a ocupar más tiempo que otras niñas jugando con juguetes “de niño”, como cochecitos, y están en mayor probabilidad de elegir a niños varones como compañeros preferidos de juego (Berenbaum y Hines, 1992). Parece que “esta relación entre el andrógeno prenatal y la conducta del rol de género en la infancia es el vínculo mejor establecido entre el ambiente hormonal temprano y el desarrollo psicosexual en los humanos” (Hines *et al.*, 2002). (Aunque es posible que tales afirmaciones se interpreten como reflejo de los estereotipos sexuales, en realidad ocurre que, en promedio, niños y niñas tienen preferencias muy diferentes en cuanto al juego.) Sin embargo, en contraste con otras especies, la relación entre hormonas y conducta en los seres humanos es sumamente compleja al implicar otros factores (p. ej., socialización) y no está simplemente en función de la influencia hormonal (Kalat, 1998).

La exposición a niveles anormales de andrógenos durante los periodos críticos, como resultado de algún defecto congénito, parece suficiente para afectar el desarrollo psicosexual en las niñas. ¿Pero se encuentran tales influencias en el rango normal de niveles de andrógenos o sólo aparecen estos efectos hormonales en el extremo patológico del funcionamiento de los andrógenos? Los hallazgos de investigación se relacionan directamente con estas preguntas: *a*) los efectos de la testosterona sobre el desarrollo de comportamiento masculino típico en las hembras dependen de la dosis (es decir, niveles más altos de testosterona producen mayor conducta típica masculina) y *b*) las ratas hembra

tienen una mayor masculinización del comportamiento por la proximidad de los machos *dentro del útero* en virtud de verse expuestas a sus niveles más altos de testosterona (véase Goy y McEwen, 1980). Hines y colaboradores (2002) encontraron que, en niñas humanas de 3 años, 6 meses de edad, la exposición prenatal a la testosterona sí se relaciona con la masculinización psicológica (es decir, la frecuencia de juego con respecto a una variedad de juguetes, juegos y actividades típicos del sexo), lo cual muestra que los efectos que antes se encontraron en animales inferiores se extienden a los seres humanos. No está claro si este efecto de la testosterona es un resultado de que el andrógeno pasa de la madre al feto o si tanto la madre como el hijo tienen un efecto genético similar en la producción de testosterona.

Efectos de activación

Los andrógenos (en especial la testosterona) representan un papel en la reproducción tanto masculina como femenina. El eje hormonal, común a machos y hembras, es el *eje hipotálamo-hipófisis-gónadas* (HHG). Consiste en la secreción de *hormona liberadora de gonadotropina* (GnRH) de las neuronas en el hipotálamo. Los estímulos externos sexualmente relacionados pueden influir en la secreción de este eje. Los potenciales de acción en las neuronas que sintetizan y almacenan GnRH son el detonador de esta liberación y viajan sólo una corta distancia en un vaso sanguíneo especial antes de desencadenar la liberación de *hormona foliculoestimulante* (FSH) y *hormona luteinizante* (LH) en la hipófisis anterior (adenohipófisis). En este sitio, la FSH y la LH se secretan dentro del torrente sanguíneo general y ejercen sus efectos sobre las gónadas, para provocar la secreción de hormonas sexuales. Debido a sus efectos sobre las gónadas, la FSH y LH se denominan a veces “gonadotropinas”. Como resultado de la FSH/LH en las gónadas, los andrógenos del macho y los estrógenos de la hembra se secretan en el torrente sanguíneo general y ejercen diversos efectos en el organismo.

Durante la vida fetal y poco después, la secreción de GnRH, FSH y LH y de las hormonas sexuales es alta, correspondiendo al periodo de diferenciación. En la pubertad, de nuevo aparece una elevación aguda en la actividad de este eje. Llega a un nivel estable en los varones, pero en las mujeres existe una oscilación en el eje que corresponde al ciclo menstrual (existen cambios en la respuesta de la hipófisis anterior [adenohipófisis] a la GnRH y de los ovarios a la FSH y LH a lo largo del periodo de 28 días). En ambos sexos, el daño a la hipófisis da por resultado una pérdida del impulso sexual; éste tiende a reducirse en los hombres que tienen una reducción de testosterona.

A diferencia del efecto dominante de la testosterona en la motivación sexual en el varón, no existe una hormona dominante comparable en las mujeres; en este caso participan tanto los estrógenos como los andrógenos. Los estrógenos se enlazan en diversas regiones del cerebro asociadas con la excitación sexual (p. ej., hipotálamo, amígdala y septum). Como en los varones, los andrógenos representan el papel principal en el deseo y motivación sexuales de la mujer. Los andrógenos se secretan de la glándula suprarrenal (en ambos sexos, los andrógenos se producen en la suprarrenal, pero en los varones también se producen en los testículos). El papel de los andrógenos en la sexualidad femenina quizá explique por qué el deseo y la motivación sexuales no cesan después de la menopausia, cuando los niveles de estrógeno se reducen significativamente. En la menopausia, los ovarios (que producen cerca de 95% de los estrógenos) muestran una baja de sensibilidad a la FSH y LH y, por tanto, se produce una reducción en la producción y liberación de estrógeno.

El aumento en los niveles de testosterona y estrógeno tiene efectos en el cerebro que no se relacionan de manera directa con el comportamiento sexual. Por ejemplo, aumentan la producción de receptores de dopamina y serotonina en el núcleo accumbens, la

corteza prefrontal y la corteza olfatoria; se sabe que estos receptores se asocian con la emoción, reforzamiento y estado de ánimo. Una reducción en estrógenos conduciría, por tanto, a una reducción en la actividad de estos receptores y, en consecuencia, a cambios emocionales. Es posible que la disminución de estrógenos justo antes de la menstruación, justo después de dar a luz y durante la menopausia sea responsable de los cambios de estado de ánimo que se observan durante estos periodos.

Efectos organizacionales vs. efectos de activación

Al discutir los *efectos organizacionales* y los *efectos de activación* de las hormonas, se señaló que los primeros implican cambios estructurales a largo plazo, en tanto que los segundos implican activación a corto plazo de la motivación y comportamiento sexuales. No obstante, la distinción entre estos dos tipos de efectos no es completa y debería considerarse más una cuestión de grado que de tipo. Por ejemplo, los sistemas neurológicos son plásticos (véase capítulo 7) y están sujetos a cambios inducidos por las hormonas activadoras; se dice que tales sistemas neurológicos son “permanentemente transitorios” (Fitch y Denenberg, 1998). Por ejemplo, los fisicoculturistas que buscan el “cuerpo perfecto” y utilizan esteroides están en probabilidad de desarrollar testículos más pequeños y a veces experimentan crecimiento de los senos: estos efectos estructurales se deben a un mecanismo de retroalimentación negativa que instruye al cerebro a no estimular a los testículos para producir testosterona. El cerebro en particular podría considerarse como una estructura semipermanente que atraviesa por una continua reestructuración.

Orientación sexual

La orientación sexual tiene que ver con la relación entre los estímulos sexuales y la motivación. Si la heterosexualidad tiene una base hormonal, ¿entonces ocurre lo mismo con la homosexualidad? No parece haber una diferencia en testosterona entre los hombres heterosexuales y homosexuales, aunque existe cierta evidencia de mayor cantidad de testosterona en las mujeres homosexuales. No obstante, como se ha demostrado, las hormonas ejercen efectos complejos y éstos interactúan con una multitud de factores psicológicos.

Existe cierta evidencia de que el tercer núcleo intersticial del hipotálamo anterior es de menor tamaño en los varones homosexuales y también es menor en las mujeres (sin tomar en cuenta su orientación) (LeVay, 1991). Asimismo, el núcleo supraquiasmático del hipotálamo es 1.7 veces mayor en los hombres homosexuales que en los heterosexuales (el número de células es 2.1 veces mayor [Swaab y Hofman, 1990]). No obstante, no existe diferencia en esta estructura entre ambos sexos. Tal investigación sigue en una etapa temprana de desarrollo y se necesitará esperar los resultados de este trabajo antes de que sea posible llegar a conclusiones firmes. Sin embargo, es concebible que la orientación sexual sea el resultado de procesos atípicos de masculinización y feminización durante el desarrollo temprano; si tal teoría es cierta, entonces la homosexualidad es tan “natural” como la heterosexualidad.



PREGÚNTESE

¿Nuestra orientación y comportamiento sexual podrán evadir alguna vez las restricciones hormonales?

Anormalidades del desarrollo sexual

Se sabe que el sexo cromosómico (es decir, XX vs. XY) no *determina* el género fenotípico (aunque sí lo inclina de manera muy fuerte en una dirección) y la vía del verdadero género no siempre es directa. Sin la liberación de hormonas específicas en etapas críticas

del desarrollo, encontramos que el sexo cromosómico y el género fenotípico son diferentes. Estas anomalías del desarrollo arrojan importante luz a la naturaleza de las influencias hormonales sobre la organización y activación de la conducta sexual.

Intersexualidad

La testosterona masculiniza la formación de los genitales y el hipotálamo durante periodos sensibles del desarrollo. La exposición de varones y mujeres a demasiada o muy poca testosterona puede conducir a una masculinización parcial de la mujer genética (p. ej., sobreproducción de testosterona de la glándula suprarrenal) y feminización del varón genético (relativa insensibilidad a la testosterona). Diversos ambientes hormonales atípicos pueden conducir al *hermafroditismo*; es decir, a individuos cuyos genitales no corresponden al sexo genético. En raros casos quizás estén presentes tanto los genitales femeninos como los masculinos (*hermafroditismo verdadero*); quizá una gónada sea un testículo y la otra un ovario (*hermafroditismo lateral*) o tal vez una o ambas gónadas sean una combinación de testículo y ovario (un *ovotestículo*). Es más común que el desarrollo sea intermedio entre un fenotipo completo de varón y mujer (*seudohermafroditismo* o *intersexo*). Estos efectos son obvios en el caso de la morfología (p. ej., genitales externos), pero quizá sean menos obvios, aunque no menos importantes, en el caso de la intersexualidad psicológica. En la literatura clínica existen descripciones adecuadas de diversos padecimientos relacionados con las hormonas.

Síndrome de insensibilidad a los andrógenos

Algunas mujeres que tienen dificultad para concebir reciben el choque de sus vidas cuando acuden a un examen médico. En ocasiones (aunque raramente) resulta que la mujer que tiene una apariencia, así como motivación y comportamiento, totalmente femeninos es, de hecho, un varón genético (XY). Una mutación genética impide el desarrollo y funcionamiento de los receptores de andrógenos y esto obstaculiza la masculinización del cuerpo y de la mente, pues existe un defecto en el gen del receptor de andrógenos del cromosoma X (este es un “efecto recesivo vinculado con X”). Las gónadas primitivas del feto que genéticamente es varón y que tiene el síndrome de insensibilidad a los andrógenos se convierten en testículos y segregan tanto la hormona *antimülleriana* como andrógenos, pero la ausencia de receptores funcionales de andrógenos impide el desarrollo de los órganos sexuales masculinos. No obstante, la hormona antimülleriana sigue conservando su efecto desfeminizante, con el resultado de que los órganos sexuales femeninos internos (útero, trompas de Falopio, etc.) no se forman (la vagina generalmente es superficial).

Un segundo trastorno, el *síndrome de persistencia del conducto de Müller*, da por resultado que existan receptores deficientes de la hormona inhibidora de Müller. Cuando ocurre este síndrome en varones genéticos, los andrógenos conservan sus efectos masculinizantes, pero no ocurre la desfeminización. De este modo, la persona nace con *ambos* conjuntos de órganos sexuales internos.

Demora en el desarrollo del pene

El desarrollo demorado del pene es un padecimiento que se observa en República Dominicana. Este trastorno genético, que se conoce como *huevodoce* (coloquialmente “testículos a los doce”) impide el crecimiento del pene hasta la pubertad (no afecta otras formas de masculinización) y los niños con este trastorno son criados como mujeres. ¿Qué sucede en la pubertad cuando desarrollan un pene? ¿Su socialización conduce al desarrollo de una identidad femenina? La respuesta a esta pregunta relacionada con

el debate entre naturaleza y crianza es simple: en la mayoría de los casos se adopta una identidad masculina y una orientación heterosexual (aunque un pequeño número de individuos prefieren permanecer en el rol femenino).

Daño al pene

La eliminación accidental del pene ofrece otro caso que nos permite examinar el problema naturaleza-crianza de la identidad sexual y, en particular, la *hipótesis de neutralidad de género* que afirma que antes de los 3 años, la identidad de género no está fija, sino que es después de esa edad que se “asegura” el género. La circuncisión (es decir, la remoción del prepucio del bebé varón) a veces no procede como debería. En un caso muy famoso se utilizó un nivel de electricidad demasiado alto para eliminar el prepucio, con el resultado de que se causó un daño irremediable al pene. El aspecto interesante de este infortunado suceso fue que este bebé era parte de un par de gemelos idénticos (monocigóticos). Los médicos y los padres decidieron criar al niño dañado como si fuera mujer —al pequeño Bruce Reimer se le cambió el nombre a Brenda— lo cual es usual en tales casos y es más fácil eliminar los genitales masculinos que crearlos. Para los 10 años de edad, Brenda sentía que algo andaba mal y pensaba que en realidad era niño; era una pequeña infeliz y solitaria que prefería jugar con juguetes masculinos; incluso intentaba orinar de pie y para los 14 años de edad, cuando se le reveló la verdad, Brenda insistió en vivir como varón. Brenda cambió su nombre a David y para los 25 años se había casado y adoptado a los hijos de su esposa, quien era mayor que él. David dijo “nunca fui feliz siendo Brenda, ¡nunca!” y “¡preferiría cortarme la garganta que volver a ser una niña!” A pesar de la reconstrucción quirúrgica del pene, David siguió presentando depresión a lo largo de su vida. El 4 de mayo de 2004, cuando tenía 38 años de edad, David condujo su automóvil hasta un estacionamiento, se colocó una escopeta contra la cabeza y terminó con su sufrimiento.

El caso de Brenda fue ampliamente citado por el influyente científico de reasignación de género, John Money (Money y Ehrhardt, 1972, 1975). Durante muchos años, se citó a Brenda como prueba viviente de la veracidad de la *hipótesis de la neutralidad del género*. Money sabía que Brenda era infeliz —había recibido un informe psiquiátrico al respecto— y que Brenda había decidido regresar a ser un hombre; sin embargo, no publicó estos hechos hasta que David “salió a la luz pública” para revelar la verdad sobre su identidad de género. Durante muchos años, el caso de Brenda constituyó la verdad institucional en la comunidad de reasignación de género. La comunidad científica estuvo decepcionada al conocer la verdadera historia, pero Money continuó afirmando que el caso de Brenda no refutaba la hipótesis de la neutralidad del género. Afirmó que las circunstancias peculiares que habían rodeado a Brenda eran responsables del fracaso de este caso de reasignación de género (p. ej., haber vivido con un gemelo varón).

Estos ejemplos muestran que las influencias hormonales son fundamentales para el desarrollo de la psicología femenina y masculina y que, aunque los cromosomas inclinen el desarrollo del género en una u otra dirección, el ambiente hormonal temprano es el que determina el género.



¿La hipótesis de neutralidad de género es totalmente incorrecta?

Hormonas y estrés

Las hormonas son importantes en la reacción del cuerpo ante el estrés y se les ha involucrado en diversos padecimientos psiquiátricos (p. ej., depresión). La fuerza externa se conoce como estresante y la reacción interna del organismo como *tensión*. Una tensión

ocurre cuando el mecanismo interno de afrontamiento es incapaz de lidiar de manera adaptativa con un estresante externo. Por ejemplo, una liga quebradiza se rompe con poco estrés externo; una liga más firme necesita de mucho mayor estrés para romperse. El mismo efecto se observa en los seres humanos: algunos individuos muestran un desempeño inferior al óptimo ante niveles relativamente bajos de estrés; otros individuos requieren niveles mucho mayores antes de que se altere notablemente su desempeño.

La palabra *estrés* se utiliza comúnmente para referirse a las reacciones fisiológicas y psicológicas internas ante alguna fuerza externa percibida. Se sabe que, dentro de límites normales, los estresantes externos no existen aislados de la reacción psicológica ante ellos; más bien, nuestra *percepción* de tales estresantes representa un gran papel en los efectos de los mismos (es decir, *eficacia* y *control personales*). Las diferencias individuales (como el neuroticismo, la inteligencia, y el control percibido), la experiencia previa (como las experiencias traumáticas) y los cambios en niveles de hormonas y neurotransmisores influyen en el nivel de estrés. La terapia cognitiva conductual (TCC; el tratamiento psicológico preferido para los padecimientos relacionados con el estrés) implica el intento por cambiar las percepciones del paciente acerca de su eficacia y control sobre los sucesos negativos cotidianos que inducen estrés.

Sin tomar en cuenta el proceso psicológico por el cual se genere el estrés, se observan efectos hormonales comunes. Las reacciones hormonales ante el estrés real o percibido (es posible que, en sentido psicológico, esta diferencia no sea importante) son estrategias adaptativas ante las amenazas enfrentadas por nuestros ancestros durante el Pleistoceno (hace más de 100 000 años) cuando se considera que en el *Homo sapiens* se presentó la evolución de los mecanismos psicológicos que utilizamos hoy día (véase capítulo 2). La diferencia entre los desafíos ambientales que enfrentaron nuestros ancestros del Pleistoceno y los seres humanos en el ambiente moderno quizá sea una de las principales razones por las que las respuestas hormonales actuales a los estresantes frecuentemente conducen a procesos patológicos; este tema se analiza adelante en relación con los efectos hormonales sobre el sistema inmune.

Las reacciones hormonales relacionadas con el estrés han evolucionado para lidiar con periodos breves de amenaza que requieren de movilización rápida del organismo a fin de lograr una respuesta de pelea, huida o congelamiento. Las amenazas breves se convierten en estresantes a largo plazo si no es posible evitar con facilidad el estímulo aversivo (p. ej., tener deudas, cuidar de un familiar con una enfermedad crónica, ambientes laborales que implican fuertes demandas pero poco control). El estrés se asocia con actividad en todo el sistema nervioso autónomo (SNA); la rama simpática (SNS) del SNA se activa durante las situaciones de urgencia, desencadenando reacciones corporales (p. ej., aumento en el ritmo cardiaco): esta rama libera catecolaminas: a) noradrenalina de las neuronas simpáticas y b) adrenalina y noradrenalina de la *médula suprarrenal*.

Eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HHS)

Los estresantes no sólo activan a la rama simpática del SNA sino también el *eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal* (HHS) (véase figura 6.10). Cuando se enfrenta un estímulo aversivo —que incluye incertidumbre, desafío y la necesidad de acción—, las neuronas hipotalámicas liberan el *factor liberador de corticotropina* (CRF); en la glándula hipófisis anterior (adenohipófisis), la ocupación de los receptores con CRF libera corticotropina (ACTH), que entonces viaja en la sangre para estimular la capa externa de la glándula suprarrenal (corteza suprarrenal); ésta, a su vez, secreta *corticosteroides* dentro de la sangre (especialmente hidrocortisona en los seres humanos). La liberación de corticosteroides eleva el azúcar en sangre y aumenta el metabolismo, alistando al organismo para una acción rápida. La disfunción endocrina más fuerte observada en psicopatología

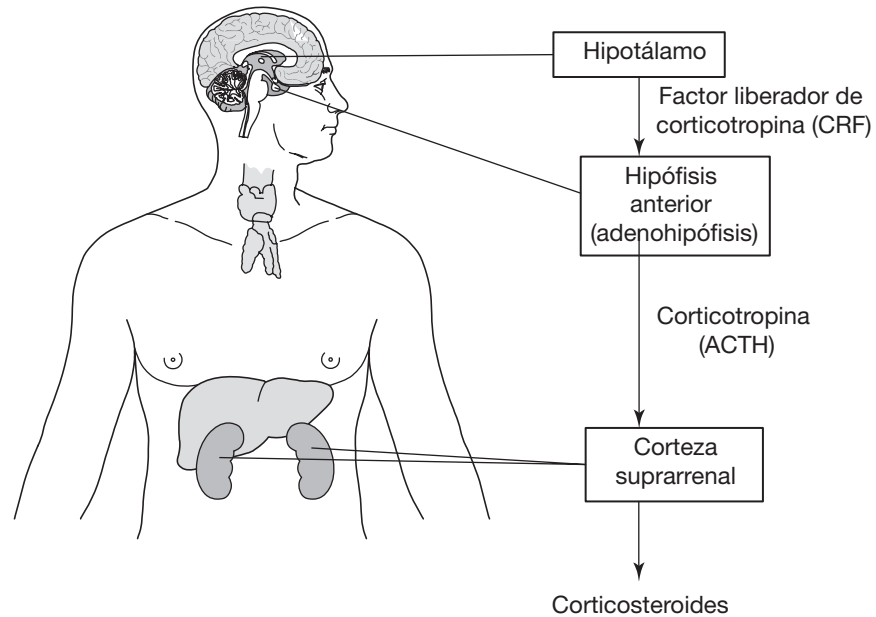


FIGURA 6.10

Eje HHS. El eje *hipotálamo-hipófisis-suprarrenal* (HHS) reacciona en respuesta a sucesos estresantes, que consisten de incertidumbre, amenaza, desafío y la necesidad de acción. El hipotálamo libera *factor liberador de corticotropina* (CRF) y en la glándula hipófisis anterior (adenohipófisis), la ocupación de los receptores con CRF libera corticotropina (ACTH) que viaja por la sangre para estimular la corteza suprarrenal. A su vez, esta última secreta *corticosteroides* a la sangre (en especial hidrocortisona en los seres humanos).

es la hiperactividad del eje HHS, que es producto de la hiperactividad de las neuronas hipotalámicas que liberan CRF.

Las neuronas que contienen *hormona liberadora de corticotropina* (CRH), con cuerpos celulares en el núcleo paraventricular (NPV) del hipotálamo, reciben información de diversas regiones (p. ej., otras regiones hipotalámicas, tallo cerebral, hipocampo y amígdala). La cascada de efectos hormonales del eje HHS, el sistema de “alistamiento para la acción”, se inicia con la percepción y estimación de la amenaza, en especial aquella que implica falta de control y frustración. A menudo se activa debido a factores psicológicos (p. ej., preocupación por un examen pendiente). Sin embargo, la activación del eje HHS no es patológica en sí misma y no ocurre sólo en momentos de estrés. También se activa ante la presentación de un estímulo apetitivo (es decir, placentero) que quizá necesite una respuesta de preparación.

Junto con los efectos de la CRH en el eje HHS, las neuronas que contienen esta hormona terminan en diversas partes del cerebro, donde aparentemente actúan como neurotransmisor. Las neuronas CRH inervan una estructura del tallo cerebral denominada *locus coeruleus*, la *amígdala* y el *hipocampo*, y parecen cubrir una amplia zona por todo el cerebro, en especial en aquellas estructuras relacionadas con el control autónomo; los corticosteroides también se dirigen a componentes del sistema límbico, en particular el hipocampo, que está implicado en las emociones, en especial la ansiedad. Una teoría sostiene que la reactividad exagerada de este eje HHS conduce a alteraciones en el funcionamiento de la serotonina, que es una de las anomalías neurobiológicas asociadas de manera más consistente con el suicidio (Lopez *et al.*, 1997).

El eje HHS garantiza un aumento en la provisión de combustible, sosteniendo una tasa elevada y constante de afrontamiento con el estrés, por el contrario de las ráfagas re-

pentinas de actividad de pelea y huida asociadas con el SNS. Dado que la hidrocortisona dirige la energía hacia un aumento de azúcar en sangre y del metabolismo, la actividad del eje HHS se aleja de la síntesis de proteínas, incluyendo aquellas necesarias para el sistema inmune (véase adelante). Si la retroalimentación negativa está funcionando de manera adecuada, entonces al terminar el estímulo estresante se apaga el eje HHS. Sin embargo, en los ambientes modernos, es posible que este sistema esté continuamente activado, lo cual conduce a efectos patológicos. La activación continua del eje HHS es dañina para la salud porque conduce a una liberación anormalmente elevada de glucosa y lípidos dentro del torrente sanguíneo, lo cual moviliza al cuerpo para una acción rápida. Cuando las sustancias grasas en el torrente sanguíneo no se metabolizan (es decir, se convierten en energía), “recubren” las paredes arteriales y esto conduce a complicaciones circulatorias (p. ej., *arterioesclerosis*).

En los primates, los machos de menor rango tienen niveles más altos de hidrocortisona que los machos de nivel superior. Sapolsky (1989) estudió al papión olivo (*Papio anubis*) y concluyó que los sucesos en las vidas de los machos de nivel inferior ponían en funcionamiento el eje HHS; es decir, falta de capacidad de predicción y control, frustración y ser víctimas de la agresión. Los machos dominantes que están en una jerarquía inestable también experimentan aumento en la liberación de corticosteroides. Si se priva experimentalmente a los primates de su dominio en la jerarquía, también sufren una reacción de estrés.

En los seres humanos, es posible que los individuos con personalidad tipo 1, *propensos a problemas coronarios*, que se definen por elevado impulso y agresión/frustración, tengan una mayor propensión a la hiperactividad del eje HHS. Si se compara el aumento de los efectos de la hidrocortisona en los papiones desplazados, los gerentes medios, en comparación con empleados en niveles administrativos bajos y altos, están más propensos a problemas coronarios y a una multitud de otras enfermedades, lo cual sugiere que sus niveles más elevados de frustración y falta de control, que están mediados por el eje HHS, son responsables de su salud comparativamente más deficiente.

Es posible que el estrés prenatal también esté relacionado con demoras en el desarrollo y anormalidades conductuales en niños; en la adultez, quizá se asocie con esquizofrenia, una reducción en la asimetría cerebral y anormalidades en la morfología cerebral. Los estudios experimentales con ratas estresadas en la época prenatal son modelo de estos trastornos: depresión conductual; desamparo aprendido, funcionamiento alterado del eje HHS en respuesta al estrés, y desmasculinización y feminización del comportamiento sexual (Weinstock, 2001); este último efecto quizá se asocie con el hallazgo de que, en los seres humanos, el trauma prenatal inclina a los varones a favor de la homosexualidad.

Es evidente que el eje HHS es una importante adaptación que cumple con funciones esenciales. No obstante, sus principios de operación no evolucionaron por selección natural para afrontar los detonadores ambientales actuales y, en consecuencia, se puede volver hiperactivo, lo cual conduce a problemas físicos al igual que psicológicos.

Hormonas, sistema inmune y enfermedad

Las hormonas tienen el poder de influir al sistema inmune y, por tanto, de ejercer importantes efectos en la susceptibilidad a la enfermedad. La *teoría de los microbios* para explicar la enfermedad sostiene que las disfunciones e infecciones orgánicas conducen a estados patológicos; en contraste, la *teoría psicosomática* discute que los factores psicológicos pueden ser la principal causa de enfermedad. Ambas teorías son ciertas: sin

importar el estado psicológico, la infección con algunas bacterias provoca enfermedad y muerte, y la percepción de factores estresantes también puede conducir a enfermedades graves que a veces son mortales (si usted cree en el vudú y se le ha dicho que se le lanzó una maldición, este estrés quizá conduzca a su muerte, es posible que literalmente ¡mueva de miedo!). Procesos patológicos menos exóticos implican la interacción de factores orgánicos/infecciosos y psicológicos. En ningún sitio es más aparente esta interacción que en los efectos del estrés, que pueden inhibir o facilitar los efectos patológicos de factores puramente fisiológicos.

El estrés se asocia con varias enfermedades (p. ej., hipertensión que conduce a un mayor riesgo de accidentes vasculares cerebrales), úlceras gástricas y mayor susceptibilidad a las infecciones. En particular, una elevación en los niveles de corticosteroides en respuesta al estrés puede alterar el funcionamiento del sistema inmune. Es bien sabido que en momentos de estrés (p. ej., ante un examen), las personas están más propensas a adquirir varias enfermedades (p. ej., resfriado común, laringitis). El sistema inmune puede estar notablemente alterado por la actividad crónica en el eje HHS y ocurren interacciones entre los sistemas neuroendocrino, inmune y nervioso central (la *psiconeuroinmunología* es una rama de la ciencia que se ocupa de estos efectos interactivos).

Sistema inmune

El sistema inmune es responsable de la defensa del organismo en contra de los *patógenos* (es decir, los microorganismos, bacterias y virus dañinos), al igual que contra las células cancerosas. Muchos millones de células (denominadas glóbulos blancos o leucocitos) forman el sistema inmune (los leucocitos se producen en la médula ósea y luego migran a la glándula timo, el bazo y los nódulos linfáticos periféricos, que los almacenan y nutren hasta que se detecta un patógeno). Cada célula tiene en su superficie ciertas proteínas llamadas antígenos (moléculas generadoras de anticuerpos); cuando el leucocito encuentra una célula con antígenos diferentes a los del organismo, intenta destruirla.

Al lanzar este ataque, se liberan citocinas de las células del sistema inmune; estos químicos influyen en el sistema nervioso (Konsman, Parnet y Dantzer, 2002). La *citocina interleucina-1* (IL-1) representa un importante papel al transmitir información al cerebro. Una inyección de IL-1 conduce a una reacción de fiebre, retraimiento del contacto social, reducción de actividad exploratoria, fatiga y reducción del apetito (que son reacciones adaptativas a un compromiso fisiológico), que en conjunto se denominan “comportamiento de la enfermedad”. También, en las paredes de las células inmunes, existen receptores sensibles a los neurotransmisores y hormonas liberadas del sistema nervioso central. El sistema nervioso simpático tiene la capacidad para activar los órganos (que contienen leucocitos) que constituyen parte del sistema inmune. Los leucocitos contienen receptores para el neurotransmisor liberado por estas neuronas, lo cual sugiere que el sistema nervioso puede excitar o inhibir la producción de leucocitos. Es posible que este conjunto de interacciones sea una adaptación que permitió la preparación de las reacciones inmunes ante la probable invasión de patógenos (p. ej., comer carne potencialmente contaminada). La evolución de los sistemas de detección y eliminación de patógenos debe ser una de las adaptaciones más antiguas de todas. La interleucina-1 también proporciona un estímulo excitatorio para el eje HHS; dado que este es un producto del sistema inmune, se podría considerar a la infección como un estresante.

Reacciones de estrés

Durante estados agudos de urgencia (la clásica respuesta de pelea-huída-congelamiento), la actividad inmune se incrementa (p. ej., Willemsen *et al*, 2000). Por ejemplo, la

ansiedad subclínica puede activar al sistema inmune, aunque este podría ser un efecto transitorio antes de que ocurra una regulación descendente del sistema (Koh, 1998). Esta es una respuesta adaptativa ante la infección inminente (p. ej., por una lesión causada por un depredador). No obstante, como se muestra en un metaanálisis de 300 estudios, el estrés a largo plazo conduce a reacciones inmunes deprimidas (Segerstrom y Miller, 2004). Suponiendo que este aumento y disminución de la actividad tenga una ventaja adaptativa, la supresión del sistema inmune durante periodos de estrés a largo plazo podría cumplir con la función de evitar que el sistema inmune no sólo ataque a los invasores externos sino al cuerpo mismo (es decir, trastorno autoinmune). Es posible imaginar los alelos que codifican ciertos niveles de actividad del sistema inmune bajo estrés elevado. Aquellos individuos que poseen alelos para actividad elevada, sostenida por un periodo largo, quizás hayan estado en desventaja debido a los trastornos autoinmunes que comprometen su viabilidad (supervivencia) y fecundidad (aptitud reproductiva).

Un índice de la integridad de la función inmune que se mide fácilmente en la saliva de seres humanos es la inmunoglobulina A secretora (IgAs; Phalipon *et al.*, 2002; Robert-Guroff, 2000). La IgAs es la inmunoglobulina dominante que baña las superficies de mucosa (p. ej., sistema respiratorio, intestinos, boca) y es la defensa de primera línea contra microorganismos, virus y bacterias patógenos (véase capítulo 9). Una disminución en el nivel normal de IgAs es un factor de riesgo para las infecciones respiratorias superiores. Se sabe que el estrés y los estados de elevación de las emociones reducen los niveles de IgAs (p. ej., estrés académico; Jemmott y Magloire, 1988) y el estrés inducido por cuestiones académicas (exámenes) sobre los niveles de IgAs persiste, cuando menos, durante varias semanas después del inicio del estresante (Deinzer *et al.*, 2000).

Las *células asesinas naturales* son células sanguíneas que se adhieren a ciertos tipos de células tumorales. Cuando un individuo se expone al estrés de un examen, las células asesinas naturales se activan especialmente en individuos emocionalmente estables, pero disminuyen en individuos emocionalmente inestables (Borella *et al.*, 1999). El impacto de la personalidad es un moderador importante de los efectos del estrés sobre el funcionamiento inmune (Daruna, 1996). La producción de *endorfinas* (es decir, moléculas similares a la morfina que reducen el dolor; *morfina endógena*) también suprime al sistema inmune; éstas se liberan en momentos de estrés, pero también en otras ocasiones (p. ej., durante ejercicio vigoroso).

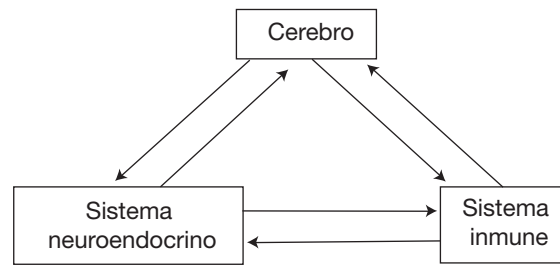
Otro ejemplo de la interacción entre las hormonas y el sistema inmune se observa durante el embarazo. Los principales órganos de un feto se desarrollan hasta la octava semana después de la concepción. En ese momento, el sistema inmune de la madre tiene una actividad relativamente menor, una necesidad en ese momento para permitir que el feto se establezca dentro del útero sin recibir ataques como si fuera un patógeno. Durante este periodo, las mujeres están especialmente vulnerables a las bacterias y virus. Por tanto, quizá no sea sorpresa que durante esta época las madres estén regularmente enfermas y que desarrollen fuertes aversiones por ciertos alimentos (p. ej., carne, pescado, huevos, que son fuentes potenciales de infección) y que a veces desarrollen fuerte preferencia por otros.

Sistemas integradores

Se sabe que existen importantes intercorrelaciones entre el cerebro, el sistema nervioso periférico, el sistema neuroendocrino y el sistema inmune. En relación con el sistema nervioso central y el sistema neuroendocrino, existe un intrincado patrón de causas y efectos que demanda nuestra atención hacia su interdependencia (figura 6.11). También



¿Nos deberíamos preocupar menos por los estresantes actuales y más por las reacciones corporales ante ellos?

**FIGURA 6.11**

Interacción de los sistemas cerebral, endocrino e inmune. Por ejemplo, la activación del eje HHS y la liberación de corticosteroides tienen un impacto sobre los circuitos cerebrales implicados en funciones psicológicas como la ansiedad y luego estos cambios en funciones cerebrales influyen en las percepciones de la amenaza y activan el eje HHS. Al mismo tiempo, el funcionamiento del sistema inmune está cambiando lo que, a su vez, tiene un impacto sobre el funcionamiento de los sistemas nerviosos periférico y central. Estas complejas interacciones demandan precaución cuando se interpreta el efecto de cualquiera de los sistemas de manera aislada.

existe una interacción entre lo que con frecuencia estamos tentados a llamar *factores fisiológicos* y *psicológicos*. Con toda seguridad, algunos procesos tienen un origen puramente “fisiológico”; las moléculas receptoras defectuosas no activarán procesos celulares a pesar de toda la voluntad psicológica en el mundo; y, del mismo modo, no es posible activar un *eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal* (HHS) en perfecto funcionamiento y ejercer efectos generadores de enfermedad a largo plazo únicamente por medios psicológicos puros (p. ej., excesiva ansiedad); por supuesto, este factor “psicológico” es un proceso fisiológico en un sistema diferente (en este caso, el sistema límbico): no puede haber algo que se pueda llamar un factor *puramente* psicológico (no fisiológico). Como se muestra en el caso de los efectos organizacionales y activadores de los esteroides sexuales, la misma forma en que los individuos piensan acerca de las cuestiones sexuales (p. ej., la orientación sexual hacia estímulos sexualmente atractivos) tiene una fuerte influencia de las moléculas hormonales a las que se vieron expuestos durante su desarrollo fetal temprano.

La interacción del sistema nervioso y del sistema neuroendocrino es iterativa: la activación del eje HHS y la liberación de corticosteroides tienen un impacto sobre los circuitos cerebrales implicados en funciones psicológicas como la ansiedad y luego estas funciones cerebrales cambiadas influyen en las percepciones de amenaza y activan el eje HHS. Al mismo tiempo, el funcionamiento del sistema inmune está cambiando, lo cual, a su vez, influye en el funcionamiento de los sistemas nerviosos periférico y central. Estas complejas interacciones demandan precaución al interpretar el efecto de cualquiera de los sistemas de manera aislada.

Visto desde la perspectiva de la adaptación dentro de la teoría de la evolución (capítulo 2), todos los sistemas del organismo están dirigidos a lograr las mismas metas generales de supervivencia y reproducción; el ambiente local del organismo ha conducido a la evolución de adaptaciones específicas (es decir, procesos corporales) para satisfacer estos retos. El hecho de que estos sistemas funcionen en armonía es de esperarse.

El estudio del sistema neuroendocrino está logrando importantes avances en nuestra comprensión de una gran cantidad de conductas y procesos, muchos de los cuales son patológicos. Por ejemplo, los avances recientes en la comprensión de las funciones de control del sistema neuroendocrino están arrojando nueva luz y logrando innovaciones terapéuticas prometedoras para problemas comunes (p. ej., la obesidad; Schwartz y Morton, 2002; Schwartz *et al.*, 2000). Es probable que las futuras investigaciones

mostrarán la importancia cada vez mayor de las influencias hormonales sobre las funciones psicológicas, específicamente las psicopatologías (p. ej., depresión y ansiedad: el hipocampo contiene receptores de hormonas de origen gonadal y las hormonas ováricas afectan la expresión del gen de serotonina en esta región cerebral; Birzniece *et al.*, 2002).

Esta investigación se facilitará en gran medida a través de la revolución que actualmente está sucediendo en la genética médica, que revelará los procesos moleculares que subyacen a los procesos normales y anormales. Hasta que llegue el día en que esos procesos se comprendan y se puedan controlar del todo para nuestro beneficio, ustedes y yo continuaremos viviendo dentro del ambiente psicofisiológico en el que los impulsos diarios de las hormonas influyen en gran medida, entre muchas otras cosas, a nuestros deseos sexuales, nuestras reacciones ante los factores estresantes, nuestra vulnerabilidad a las infecciones, incluso la manera en que pensamos y los procesos patológicos que finalmente nos conducirán a abandonar este mortal despojo.

Preguntas de aprendizaje

1. ¿En qué sentidos son iguales y diferentes las hormonas y los neurotransmisores?
2. ¿Cuáles son los factores neuroendocrinos cruciales en la formación de niños y niñas?
3. ¿Las anormalidades en la exposición temprana a las hormonas revelan algo acerca del desarrollo del sexo y el género?
4. Si las reacciones ante el estrés son adaptativas, ¿por qué con frecuencia conducen a padecimientos fisiológicos a un plazo más largo?
5. ¿Los sistemas neuroendocrino, inmunológico y nervioso central reflejan un solo sistema integrado?

Notas

- 1 El óvulo es una de las células más grandes en el cuerpo y durante el curso de 30 años aproximadamente, es posible que una mujer libere sólo 400 óvulos (una mujer tiene unos 300 000 en la pubertad, pero éstos mueren con el envejecimiento).
- 2 Un problema cuando se interpretan los efectos de la CAH en la masculinización es que este padecimiento masculiniza los genitales externos, que generalmente se feminizan por medios quirúrgicos durante la infancia. No obstante, es posible que la apariencia de los genitales pueda cambiar las percepciones de los padres acerca de su hija y sesgar el desarrollo de esa hija siguiendo una ruta masculina; además, existe la experiencia de que es necesario tomar en cuenta la enfermedad en sí, que a veces implica posterior hospitalización, cuando se interpreten estos supuestos efectos hormonales (Hines *et al.*, 2002)

Lecturas adicionales

Becker, J.B., Breedlove, S.M., Crews, D. & McCarthy, M.M. (eds.) (2002). *Behavioral Endocrinology*. Cambridge, MA: MIT Press.

Buckingham, J.C., Gillies, G.E. & Cowell, A.-M. (eds) (1997). *Stress, Stress Hormones and the Immune System*. London: Wiley.

Schulkin, J. (1998). *The Neuroendocrine Regulation of Behavior*. Cambridge: Cambridge University Press.

Aprendizaje y plasticidad neuronal

OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

El lector podrá:

1. Describir los distintos tipos de aprendizaje y los procedimientos para medirlos.
2. Discutir la influencia de la teoría de Hebb acerca del análisis neuronal del aprendizaje.
3. Describir el enfoque de las redes neurales y esbozar sus fortalezas y debilidades.
4. Explicar lo que significa la plasticidad neuronal y esbozar sus bases neuronales.
5. Discutir los beneficios de combinar las simulaciones conductuales computarizadas y los enfoques neurales del aprendizaje.

La capacidad que tiene el cerebro de aprender a partir de la experiencia es un importante logro de la evolución; podría decirse que es el logro *más* importante. El cerebro no sólo debe producir un modelo preciso de las características físicas burdas del mundo exterior (véanse capítulos 5 y 18), sino que también debe codificar las regularidades que hacen que el mundo sea predecible. El aprendizaje puede verse como el mecanismo proximal que subyace a las respuestas adaptativas a un ambiente local cambiante, donde las respuestas innatas ya no son adecuadas. Sin embargo, el aprendizaje y la evolución se deberían ver dentro de un solo *continuum*: ambos involucran el fortalecimiento de conexiones, uno dentro de una misma generación (aprendizaje) y el otro a lo largo de varias generaciones (adaptaciones).

A menudo, el aprendizaje se coloca del lado “crianza” de la explicación naturaleza-crianza o es frecuente que se contraste con la biología (genética y fisiología). Este modo dicotómico de pensamiento no es útil y, en cierto sentido, es engañoso en cuanto a la verdadera relación entre las así llamadas naturaleza y crianza. En ciertas áreas de la psicología siempre ha existido un vínculo estrecho entre el aprendizaje y la fisiología; como dos aspectos de la misma neuropsicología fundamental (véase capítulo 1). El pre-

sente capítulo destaca las formas en que el aprendizaje es una parte fundamental de la psicología biológica.

Se requiere del aprendizaje para las vías de desarrollo. Por ejemplo, el sistema visual viene preprogramado para la visión, pero el desarrollo de la vista requiere de una exposición al ambiente visual, que a su vez implica procesos de aprendizaje (p. ej., aprendizaje perceptual; véase el capítulo 5). Para que sea posible el aprendizaje, los sistemas neurales tienen que ser *plásticos*, es decir, poder producir cambios a corto y largo plazo en la bioquímica y estructura de las neuronas (p. ej., formación de sinapsis) que representan un cambio latente en la reactividad del sistema (entonces, la recuperación implica una actividad en estas poblaciones de neuronas). La sección final del capítulo presenta lo que se sabe acerca de la forma en que los procesos neurales *instauran* los procesos de aprendizaje; la plasticidad neuronal.

Aprendizaje y genes

Se ha estimado que existen 1 000 millones de conexiones neuronales en un trozo de cerebro del tamaño de un grano de arena. Pero sólo existe un pequeño número de genes (seamos flexibles y aceptemos el cálculo máximo de 50 000, aun si fuesen cientos de miles de genes, el argumento que sigue a continuación seguiría siendo válido). Incluso si cada uno de estos 50 000 genes estuviera involucrado en el cableado del cerebro (cosa lejos de ser cierta), entonces cada gen tendría que tener el plano para disponer mil millones de conexiones neuronales. Este resultado sencillamente es inconcebible. Así, en cuanto a la programación, parece haber una escasez de genes. Una solución a este problema ha sido que los genes establezcan un gradiente químico para determinar el cableado general del sistema; éste es un proceso fundamental de desarrollo y maduración cerebral. Una segunda solución ha sido producir un sistema capaz de aprender, especialmente en ambientes novedosos y cambiantes. Así, los genes producen un espectro de adaptabilidad (aprendizaje) y de preadaptación (potenciales innatos establecidos durante el desarrollo).

Al relacionar los procesos biológicos con el aprendizaje es adecuado preguntar hasta qué grado la genética y la fisiología imponen límites sobre *a) la estructura* y *b) el contenido* del aprendizaje. En relación con la estructura del aprendizaje, parece que los sistemas de aprendizaje tienen un número de limitaciones. Por ejemplo, los estímulos a los que uno está expuesto de manera continua y repetida sin consecuencia alguna (es decir, no predicen sucesos sobresalientes) son más difíciles de condicionar que los estímulos novedosos (éste es un fenómeno conocido como *inhibición latente*; ver adelante). Esta limitación particular del aprendizaje tiene perfecto sentido en términos evolutivos: existen limitados recursos de atención para procesar estímulos; por tanto, tiene perfecto sentido no prestar atención a los estímulos que son poco importantes. En relación con el contenido del aprendizaje, es más fácil aprender asociaciones que implican ciertos estímulos que se ligan a otros. Por ejemplo, es más fácil condicionar a individuos a fotografías de serpientes y arañas que a otros estímulos más peligrosos, como contactos eléctricos (este fenómeno se denomina *disposición biológica*). De manera más especulativa, es posible que hayan evolucionado sistemas de aprendizaje adaptativo que reflejen eventos importantes de nuestro pasado evolutivo (p. ej., estímulos potencialmente peligrosos que involucren a nuestros hijos; estímulos relacionados con engaños y trampas; y estímulos asociados con la reproducción, p. ej., parejas del sexo opuesto —para una animada discusión de estos posibles fundamentos evolutivos de la mente, véase Pinker, 1997, 2002¹—). Aprender el ritual de cortejo adecuado dentro del ambiente local propio es evidentemente benéfico para la reproducción exitosa (para más ejemplos de las limi-

taciones biológicas del aprendizaje, véase Alcock, 2001). Las bases neurofisiológicas (proximales) de tales efectos probablemente impliquen la activación de circuitos emocionales dentro del cerebro que guían y fortalecen las conexiones de aprendizaje.

En años recientes, ha habido un gran interés por unificar los enfoques psicológicos, o computacionales, con los enfoques neurofisiológicos. De conformidad con la distinción entre el *sistema nervioso conceptual* y el *sistema nervioso central* (Hebb, 1955; véase el capítulo 1), este capítulo analiza tres enfoques interconectados para comprender el aprendizaje: *a)* enfoques conductuales; *b)* redes neurales artificiales, y *c)* plasticidad neuronal.



En términos evolutivos, ¿el aprendizaje tiene alguna desventaja?

Enfoques conductuales del aprendizaje

La historia de la psicología se ha visto dominada por los intentos para comprender las leyes conductuales fundamentales del aprendizaje. De hecho, hay áreas completas de la psicología que se han dedicado a este tema y se han hecho afirmaciones en cuanto a que el estudio de la conducta y del aprendizaje es el *único* enfoque legítimo en la psicología, siendo el conductismo radical la declaración más pública de esta postura (Watson, 1914; Skinner, 1938).

La finalidad de la presente sección es resumir los principales enfoques conductuales relacionados con el aprendizaje y describir sus principios y leyes. Estos principios/leyes serán de importancia en capítulos posteriores cuando se discutan los hallazgos experimentales relacionados con los paradigmas específicos conductuales/de aprendizaje (p. ej., inhibición latente en relación con la esquizofrenia).

Definición de aprendizaje

El aprendizaje se refiere a un cambio en la conducta como resultado directo de la experiencia (no a causa de la maduración o de un estado transitorio del organismo). El aprendizaje se infiere a partir de las mediciones del desempeño, por lo general en alguna forma de conducta objetivamente definida. Sin embargo, el aprendizaje no siempre se manifiesta a través de la conducta. Por ejemplo, considere el fenómeno del *aprendizaje latente*. En este tipo de aprendizaje, es posible que el desempeño refleje el aprendizaje sólo bajo ciertas circunstancias. Por ejemplo, si a una rata se le expone a un laberinto de agua y se le deja que lo explore, puede no manifestar ninguna evidencia de su aprendizaje hasta que se le motive (p. ej., con comida); en ese momento, su velocidad de natación será mucho más rápida que la de una rata ingenua, proporcionando evidencia clara de la facilitación de la conducta debido a la experiencia previa (aprendizaje). El precondicionamiento sensorial es otro ejemplo de un tipo de aprendizaje que no necesariamente se manifiesta por medio de la conducta (ver adelante). También son evidentes otras formas de aprendizaje, como habituación y sensibilización, que reflejan cambios en la conducta como resultado de la exposición al ambiente, pero que no implican una asociación entre estímulos.

Así, la definición de aprendizaje se puede especificar para referirse al proceso o procedimiento por medio del cual un animal *a)* cambia su conducta o *b)* cambia su *potencial* de conducta. En caso que haya ocurrido un aprendizaje, se puede utilizar el término *memoria* para referirse a: *a)* el cambio en el sistema nervioso que subyace a los cambios en la conducta real y potencial, y *b)* al proceso de recordar el aprendizaje y su expresión en la conducta.

Tipos de aprendizaje

La historia de la psicología del aprendizaje se caracteriza por las distinciones que se han hecho entre un número bastante importante de procesos (p. ej., aprendizaje clásico *vs.* instrumental). Un debate principal se ha centrado en si estos procesos de aprendizaje aparentemente distintos reflejan: *a)* la naturaleza fundamental del aprendizaje en el cerebro; o *b)* las peculiaridades del método experimental utilizado para producir y medir dicho aprendizaje. Ésta es una cuestión importante, porque si se puede mostrar a partir de experimentos conductuales que suceden distintos tipos de aprendizaje entonces debe ser que existen diferentes sistemas de aprendizaje dentro del cerebro (es decir, funciones distintas que tienen procesos neurales diferentes).

En el estudio de estos tipos de aprendizaje, la investigación conductual ha adoptado la suposición de que las formas complejas de aprendizaje se construyen a partir de formas más sencillas, de modo muy similar a la de un compuesto químico complejo que se compone de átomos más simples. Esta suposición ha motivado el estudio de tres formas sencillas de aprendizaje: *a)* no asociativo (p. ej., habituación); *b)* asociativo (p. ej., condicionamiento pavloviano); y *c)* respuesta-resultado (p. ej., aprendizaje instrumental).

Habitación

La forma más sencilla de aprendizaje es la *habituación*, que es *no asociativa* porque no implica el aprendizaje de la relación entre estímulos. La habituación se puede definir como el debilitamiento de la magnitud de la respuesta como resultado de un estímulo que evoca que la respuesta se presente en repetidas ocasiones *sin que existan consecuencias* (es decir, reforzamiento).

Por ejemplo, si se presentara un tono de 80 dB (A) durante 50 ms a un voluntario humano en un experimento psicológico y se midiera algún tipo de respuesta (p. ej., conductividad de la piel o potenciales evocados en el cerebro), entonces se observaría una respuesta muy grande durante la primera presentación del tono; pero, después de unas cuantas presentaciones más, esta respuesta se debilitaría considerablemente y, por último, desaparecería. Bajo estas circunstancias, el cerebro ha aprendido que el tono no tiene importancia (consecuencias) y que, por tanto, no requiere de atención adicional (figura 7.1).

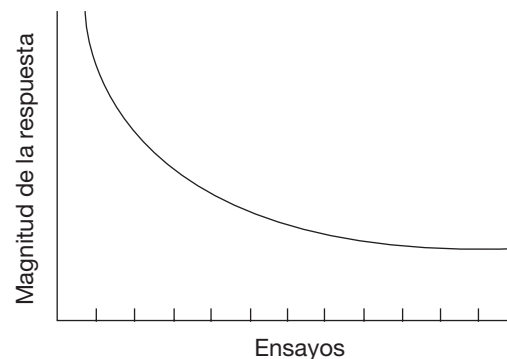


FIGURA 7.1

Curva de habituación. La habituación se observa como el debilitamiento de una respuesta a un estímulo en ensayos repetidos y no reforzados. La figura muestra una curva de habituación ideal; la forma de las curvas verdaderas depende de la naturaleza del estímulo y de las diferencias individuales entre los participantes experimentales.

De hecho, no es necesario acudir a un laboratorio psicológico para observar esta sencilla forma de aprendizaje. Nos habituamos a diferentes estímulos momento a momento. Si éste no fuera el caso, seríamos sensibles a todos los estímulos de nuestro ambiente circundante: cada ruido de un auto, cada portazo, cada repiqueteo del teléfono evocarían una respuesta de gran magnitud. Rápidamente aprendemos que tales sonidos tienen poca importancia en sí mismos, de modo que no continuamos prestándoles gran atención. Imagine un mundo en que usted respondiera a cada estímulo visual y auditivo como si tuviera gran importancia. El mundo que usted acaba de imaginar no se alejaría mucho del mundo que experimentan los pacientes esquizofrénicos (véase el capítulo 16).

A fin de ilustrar el punto, considere la conducta de las focas comunes (Deecke, Slater y Ford, 2002). Las focas comunes responden fuertemente ante los llamados de las orcas que se alimentan de mamíferos, y de otras orcas no familiares que se alimentan de peces, pero no ante los llamados familiares de la población local que se alimenta de peces. Este hallazgo muestra que la conducta de la foca común no es innata, sino que cambia en función de las condiciones locales (que pueden ser muy variables y cambiar a lo largo del tiempo). La depredación es una fuerza principal que moldea la conducta de los animales. De esta manera, las especies exitosas han evolucionado mecanismos para reconocer y discriminar entre animales peligrosos y animales inofensivos.

Características de la habituación

Existe un número de puntos importantes referentes a la habituación. El primero es que sólo se utiliza para estímulos que evocan una respuesta de forma innata (es decir, la capacidad del estímulo para evocar una respuesta no depende del aprendizaje; p. ej., el condicionamiento pavloviano). En términos de condicionamiento estándar, este estímulo es un *estímulo incondicionado* y la respuesta habituada es una *respuesta incondicionada*. El debilitamiento de una respuesta *aprendida* (es decir, *condicionada*) se encuentra bajo otras categorías dentro de la psicología conductista (p. ej., *extinción* e *inhibición condicionada*). Arriba se enfatizó que el estímulo que evoca la respuesta debe presentarse sin *consecuencia alguna*. Ésta es una calidad necesaria e importante porque, si el estímulo es biológicamente relevante (o ha adquirido una importancia biológica a través del condicionamiento), no se observará la habituación.

Otro punto importante es que, si el estímulo es aversivo (es decir, nocivo, como un choque eléctrico), la respuesta no se habitúa; de hecho, se observa una respuesta contraria, a saber, una *sensibilización*. Este proceso se refiere a un *aumento* en la respuesta ante una presentación repetida. La habituación y la sensibilización se encuentran a lo largo de la escala filogenética, desde los animales más inferiores, hasta los seres humanos. Como se discute adelante, ambos fenómenos se han estudiado de manera extensa para revelar los procesos que subyacen a la plasticidad neuronal.

La función adaptativa primordial de la habituación es que reduce el rango de estímulos a los que es sensible el organismo; es especialmente importante en la *respuesta de orientación* (es decir, una respuesta evocada por estímulos novedosos que por lo general implica voltear la cabeza hacia el estímulo evocador). Si un estímulo carece de aspectos biológicamente importantes, seguir respondiendo ante él sería perjudicial en términos fisiológicos (p. ej., sudoración) y cognoscitivos (p. ej., atrayendo la atención). El contexto en el que se presenta el estímulo es importante; si el estímulo habitado se presenta en un contexto diferente, entonces es probable que reaparezca la respuesta. La habituación nos permite enfocarnos en lo que importa e ignorar aquello poco importante en ambientes relevantes; una adaptación evolutiva bastante ingeniosa.

A menudo, la habituación ha sido la respuesta de mayor acogida en los experimentos conductuales porque, aunque es básica, es plástica, y se ve influida por un número de



PREGÚNTASE

¿Cuáles podrían ser algunos de los problemas relacionados con una alteración de la habituación?

factores psicológicos (p. ej., expectativas). Por ejemplo, 200 tonos presentados a lo largo de un periodo de 5 minutos producen un efecto de habituación distinto al de los mismos tonos presentados a lo largo de un periodo de 24 horas, donde el primer procedimiento conduce sólo a una *habituación a corto plazo* (que dura minutos/horas) y el segundo a una *habituación a largo plazo* (que dura días/semanas). El método de habituación se puede utilizar para medir tales procesos psicológicos como el procesamiento temporal (de tiempo) (p. ej., ¿un bebé recién nacido recuerda la presentación de un estímulo a lo largo de un periodo de 24 horas?).

Aprendizaje asociativo

El aprendizaje asociativo ha generado una enorme cantidad de literatura de investigación y ha creado diversidad de teorías acerca de los procesos subyacentes de aprendizaje. En esta sección, se revisa el condicionamiento pavloviano (también conocido como *condicionamiento clásico*).

El aprendizaje asociativo consiste en la observación de que si dos estímulos se aparecen de manera sistemática, entonces cada estímulo adquiere las propiedades de evocación del otro estímulo. Éste es un proceso fundamental del aprendizaje; posiblemente el más fundamental: algunos teóricos creen que subyace a todas las formas de aprendizaje. El aprendizaje asociativo es especialmente importante en el aprendizaje de las regularidades del mundo: es decir, la manera en que los estímulos se asocian (Shanks, 1995). Esta forma de aprendizaje también se puede aplicar al aprendizaje instrumental, que contiene un componente asociativo.

Condicionamiento pavloviano

El psicólogo ruso, Ivan Petrovich Pavlov (1849-1936) inició el estudio experimental riguroso del aprendizaje asociativo. Y por casualidad se topó con el fenómeno del aprendizaje asociativo, y con muchos de sus componentes, de manera accidental, a través de su trabajo acerca de la fisiología del sistema digestivo, por el cual recibió el Premio Nobel en 1904 (figura 7.2).

El condicionamiento pavloviano consiste de las siguientes propiedades básicas. Los perros salivan cuando ven, huelen y prueban la carne (como, de hecho, lo hacemos la

FIGURA 7.2

Ivan Pavlov con uno de sus perros experimentales. (Fotografía © Novosti / Science Photo Library.)



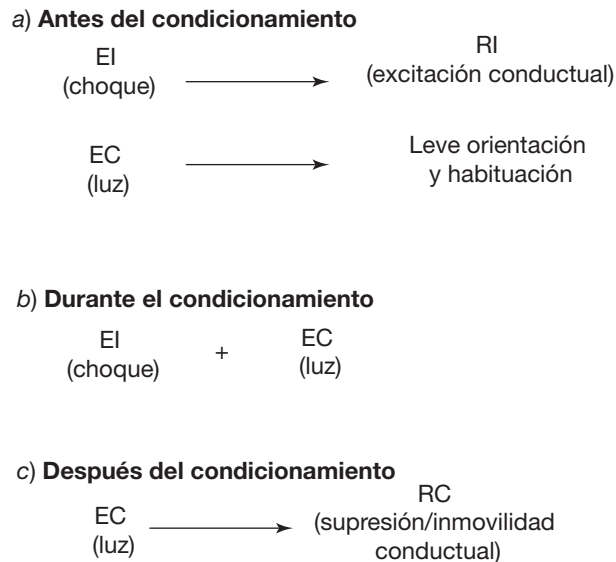
mayoría de nosotros; ésta es la *respuesta incondicionada*, RI, al *estímulo incondicionado*, EI); se les dice “incondicionados” porque no se requiere de aprendizaje alguno. Pavlov fue afortunado al estar estudiando la digestión debido a que la respuesta fisiológica es de fácil medición. Lo que observó fue lo siguiente: en ocasiones, sus perros salivaban *antes* de que se les expusiera a la carne. Esta respuesta era extraña e inesperada y se podría imaginar que era un tanto cuanto molesta para el estudio del sistema digestivo que Pavlov estaba llevando a cabo. Pavlov se sintió intrigado por esta extraña respuesta y pasó el resto de su carrera estudiando sus leyes e implicaciones. Lo que Pavlov observó fue la *anticipación* de la carne a través de estímulos que se habían asociado con ésta (p. ej., la entrada del asistente en la habitación, el sonido de los platos de comida). Es decir, los estímulos servían para “señalar” la presentación del alimento.

Pavlov estableció que si se presentaba un estímulo inicialmente neutro cerca del mismo momento en que se presentaba el alimento (el EI), entonces este estímulo neutro adquiriría algunos de los poderes de evocación del EI: a este estímulo se le denomina *estímulo condicionado* (EC). Después de un número de apareamientos EC-EI, el EC presentado por sí solo tiene el poder de evocar la RI (p. ej. la salivación). Esta respuesta evocada por el EC es la *respuesta condicionada* (RC). En otras palabras, el poder del EC para evocar una respuesta es *condicional* a su relación con el EI (es decir, la carne). (“Condicionado” fue una traducción incorrecta del trabajo ruso original; “condicional” es más cercano al significado semántico y psicológico del término ruso original de Pavlov.) El paso de Pavlov del estudio de la *respuesta incondicionada* a la *respuesta condicionada* representó su transición de un estudio fisiológico a uno psicológico (Gray, 1979). Un sentido real del aspecto científico de este trabajo se puede encontrar en Pavlov (1927).

Originalmente, se pensó que lo que había sucedido durante el curso del condicionamiento pavloviano era una forma de *sustitución de estímulos*: antes, sólo el EI producía la RI, pero después del condicionamiento, el EC tenía el poder de evocar la RI. Sin embargo, resultó difícil sustentar esta teoría. Entonces, se sugirió la *multiplicación* de la respuesta para reflejar que la RC es a menudo muy distinta de la RI (es decir, el EC adquiere la capacidad de evocar una mayor clase de respuestas que antes de que sucediera el condicionamiento). En la actualidad, el vínculo estímulo (E)-respuesta (R) se ha complementado con un proceso interno: E-0-R. El “0” representa los estados centrales del cerebro/mente.

Consideremos un ejemplo para ilustrar el problema con la teoría de la sustitución de respuestas. Si nos viéramos expuestos a un EI desagradable (p. ej., un choque eléctrico), nuestra RI consistiría en un reflejo de sobresalto y alejamiento. Ahora, si condicionáramos este EI de choque a un EC (p. ej., una luz), ¿qué deberíamos esperar cuando se presentara el EC de la luz por sí solo? Pues bien, antes de la fase de condicionamiento, el EC a ser condicionado la (luz) evocaría poco más que una respuesta de orientación, que rápidamente se habituaría; pero, después del condicionamiento, la luz evocaría una RC. La pregunta esencial es: ¿la RC es igual a la RI? La respuesta evidente es “No”. De hecho, la presentación de un EC desagradable (aversivo) evoca una inmovilización conductual (similar a un congelamiento) y un aumento en la excitación, atención y alerta: ¡virtualmente el patrón de respuesta conductual opuesto a la RI! Estas respuestas pasivas de evitación son apropiadas para el EC: ver, escuchar y aprender cómo evitar el EI (choque) señalado por el EC (figura 7.3).

Aunque el procedimiento de aprendizaje de Pavlov parece rudimentario, su importancia para la psicología difícilmente se puede pasar por alto. Como ejemplo de su influencia, durante el periodo de 1960-1980, cuando la “revolución cognoscitiva” estaba redefiniendo la psicología y desafiando el conductismo “irreflexivo” que había dominado a la psicología durante la mayor parte del siglo, las teorías de aprendizaje perdieron relevancia e importancia. Pero a partir de la década de 1980 y hasta la fecha, forman

**FIGURA 7.3**

Ejemplo de aprendizaje asociativo. a) Antes del condicionamiento, el *estímulo incondicionado* (EI; choque eléctrico) evoca una excitación conductual (es decir, una *respuesta incondicionada*; RI); el estímulo a *ser condicionado* (EC futuro; luz) evoca únicamente una leve respuesta de orientación. b) Durante el condicionamiento, la presentación del EC se aparea con la presentación del EI. c) Ahora, después del entrenamiento, cuando se presenta el EC por sí solo, evoca una nueva respuesta (es decir, inmovilidad conductual y aumento del procesamiento de información; RC). De manera importante, la RC no siempre se asemeja a la RI: éste es un ejemplo de multiplicación de respuestas.

el argumento básico para los modelos de red neural de conducta y cognición. Además, muchas de las mejores líneas de evidencia acerca de la importancia de los factores cognoscitivos y los principales estados emocionales (p. ej., temor y ansiedad) provienen de los paradigmas de aprendizaje inspirados en el trabajo de Pavlov. Gran parte de la investigación en neurociencias utiliza procedimientos pavlovianos básicos; si Pavlov visitara un laboratorio de neurociencias de la actualidad se sentiría más que cómodo con el tipo de experimentos conductuales que ahí encontraría.

Precondicionamiento sensorial

En este procedimiento, se presentan dos estímulos (p. ej., una luz y un tono) a un mismo tiempo. Estos estímulos no necesitan tener ninguna importancia biológica, ni evocar una respuesta. La observación básica es que si dos estímulos neutrales se presentan juntos repetidamente, se *asocian* (es decir, vinculan). ¿Cómo se sabe que se han asociado? Supongamos que la luz y el tono se aparearan en la fase de “precondicionamiento”. Ahora, se utiliza una luz como EC en un procedimiento de condicionamiento pavloviano. Se establece que este EC de luz evoca una RC. Ahora, ¿qué sucede si se presenta el tono (recuerde que éste no se ha condicionado con el EI)? Se observaría que el tono tiene el poder de evocar la RC aun cuando nunca se condicionó con el EI. Los dos estímulos se han asociado sencillamente por haber sido colocados en relación temporal (Brodgen, 1939).

Es fácil ver cómo el precondicionamiento sensorial puede ampliar el rango de estímulos que podrían evocar una RC. Por ejemplo, es posible que hayamos tenido una

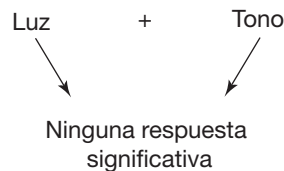
mala experiencia con un perro durante nuestra infancia (como recibir una mordida). La asociación sensorial de los perros con otros animales puede haber conducido a una generalización de nuestro temor. Lo que confirma el precondicionamiento sensorial es que el aprendizaje asociativo no necesita reforzarse, ni a través de su asociación con una respuesta incondicionada (p. ej., salivación), ni a través de la presencia de recompensas o castigos; la mera contigüidad temporal es suficiente para que suceda el aprendizaje (figura 7.4).

A fin de comprender las aplicaciones del condicionamiento pavloviano, en especial a condiciones psicopatológicas, tales como temor y ansiedad, es necesario saber algo más acerca de la *adquisición* y *extinción* de las RC.

Adquisición de la respuesta condicionada

En la discusión anterior, se afirmó de manera bastante general que el condicionamiento pavloviano sucede cuando el EC se presenta *cerca del mismo momento* que el EI. De hecho, el orden del EC/EI es importante. Existen tres tipos de organización temporal EC/EI. *a)* El *condicionamiento directo* es el más efectivo: implica que el EC se presenta justo antes del EI (por segundos). *b)* El *condicionamiento hacia atrás* es el menos efectivo: implica que el EC se presenta después del EI. *c)* El *condicionamiento simultáneo* implica la presentación simultánea del EI y del EC (figura 7.5).

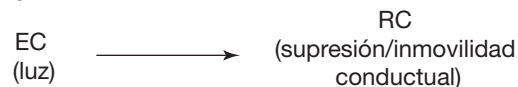
a) Presentación conjunta (antes del condicionamiento)



b) Durante el condicionamiento



c) Después del condicionamiento



d) Prueba esencial del precondicionamiento sensorial

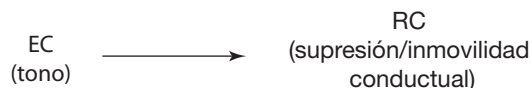
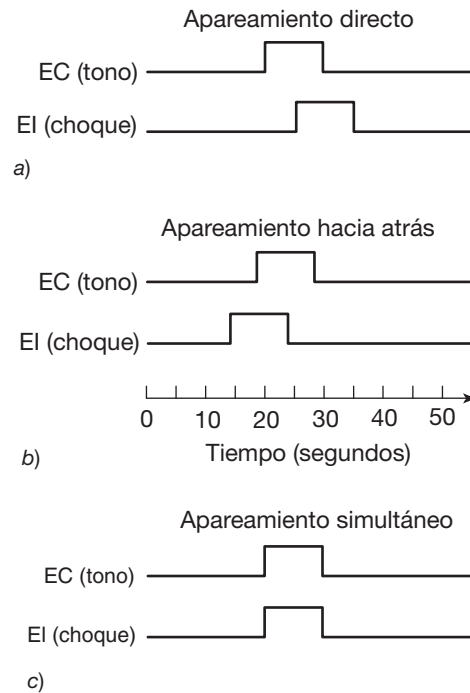


FIGURA 7.4

Ejemplos del precondicionamiento sensorial. *a)* Una luz y un tono presentados de manera simultánea a lo largo de un número de ensayos no produce ninguna respuesta significativa. *b)* Durante una fase de condicionamiento, la luz se utiliza como el estímulo condicionado (EC) que *c)*, después de un número de ensayos de condicionamiento conduce a que el EC produzca una respuesta condicionada (RC; en este caso, una supresión/inmovilidad conductual). Pero ahora *d)*, cuando se presenta el tono —que no se ha asociado con el estímulo incondicionado (EI)— evoca la RC, demostrando que en la fase de precondicionamiento la luz conductualmente silenciosa y el tono se encuentran asociados.

**FIGURA 7.5**

Tipos de apareamientos EC-EI. El apareamiento temporal del estímulo incondicionado (EI) y del estímulo condicionado (EC) puede tomar tres formas: a) *condicionamiento directo*; b) *condicionamiento hacia atrás*; y c) *condicionamiento simultáneo*.

Existen dos hechos importantes en el apareamiento EC/EI: a) mientras más largo sea el intervalo, más débil la asociación; y b) la presentación del EC antes del EI es mucho más efectiva que la presentación del EI antes del EC. Ambos factores sugieren que lo que es importante del EC es que *predice* el EI. El apareamiento *refuerza* la asociación entre ambos estímulos. Cuando un EC se presenta sin un EI, se dice que estos ensayos son *no reforzados* (esto se ve durante la extinción, así como en el condicionamiento diferencial, donde un tipo de EC se aparea [denotado como EC+] y el otro no se aparea [denotado como EC-] [en el capítulo 15, se presenta un ejemplo de condicionamiento del temor]). La RC puede medirse de diversas maneras: a) *probabilidad*; b) *amplitud* y c) *latencia* de la RC (figura 7.6).

Generalización. Este proceso es esencial en el aprendizaje asociativo. Por ejemplo, si se utilizara un tono de una frecuencia dada como EC, entonces la RC máxima se vería ante esta frecuencia; sin embargo, también se vería una RC (aunque más débil) ante tonos a cada lado de dicha frecuencia. El *gradiente* de generalización se muestra en la figura 7.7. La generalización permite que haya flexibilidad de respuesta: la respuesta se evoca ante una clase de estímulos, y no sólo ante el EC particular que formó el condicionamiento inicial.

Condicionamiento de segundo orden. Una vez que el EC se ha establecido firmemente, se puede aparear con otro EC, un proceso conocido como condicionamiento de segundo orden (la lógica de este procedimiento se puede extender al condicionamiento de orden superior). Así, es posible encadenar estímulos de tal forma que evoquen una respuesta aunque la mayoría de dichos estímulos no se haya apareado con el EI original. Así, no siempre es claro cuál fue el EI que inició la cadena de asociaciones condicionadas.

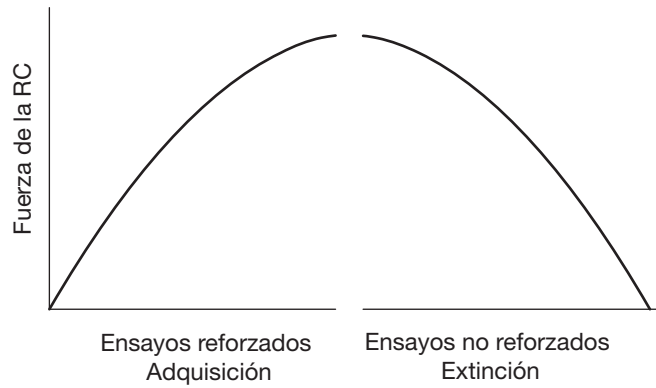


FIGURA 7.6

Curvas ideales de adquisición y extinción. El apareamiento de *estímulos condicionados* (EC) con un *estímulo incondicionado* (EI) refuerza la asociación entre los dos estímulos y la fuerza de la *respuesta condicionada* (RC) aumenta durante los ensayos de *adquisición*; pero cuando el EC se presenta por sí solo (no se refuerza), la fuerza de la RC disminuye durante los ensayos de *extinción*.

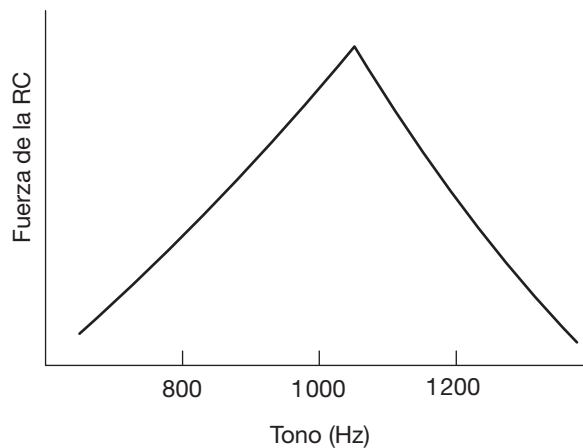


FIGURA 7.7

Curva de generalización. La *generalización* se refiere a una *respuesta condicionada* (RC) que se presenta ante estímulos de la misma dimensión sensorial que el EC. Por ejemplo, si el EC es un tono de 1 000 Hz, se observará una RC menor a tonos que se encuentren a cada lado de este valor (p. ej., 800 y 1 200 Hz, respectivamente).

En los seres humanos, un buen ejemplo de este proceso es la naturaleza valorativa del dinero: éste es un EC, ya que no se puede consumir de manera directa y sólo tiene valor siempre y cuando conduzca a la adquisición de un reforzador primario (es decir, un EI); en momentos de colapso monetario, se devalúa e incluso carece de valor. Pero, para nuestra vida cotidiana, tiene gran importancia psicológica. El dinero también es un EC de orden superior porque el valor que tiene para nosotros reside no sólo en su capacidad para adquirir alimento y abrigo, sino también en su poder para obtener estatus y respeto y para ayudarnos a conservar conductas aprendidas que en sí mismas no se vinculan con ningún EI. Esta matriz de orden superior de estímulos condicionados forma parte importante de la sociedad y de la cultura, y de nuestros mundos psicológicos personales.

Extinción

Del mismo modo en que el vínculo entre EC y EI se establece por medio del apareamiento, también se puede debilitar y romper a través del no apareamiento. El proceso de *extinción* se refiere a una disminución en la fuerza de una RC a consecuencia de que el EC se presente no apareado con el EI (es decir, el EC *no se refuerza*; véase figura 7.6). En ocasiones, la extinción no ocurre, lo que puede conducir a la conservación de trastornos neuróticos (p. ej., fobias; véase el capítulo 15).

Sin embargo, la extinción no es tan sencilla como podría parecer a simple vista. En especial, no consiste en romper los vínculos entre EC y EI de manera directa. Este hecho se puede observar en el fenómeno de la *recuperación espontánea*: una RC aparentemente extinta puede restaurarse a su fuerza completa bajo una serie de condiciones especiales. Por ejemplo, después de un intervalo de descanso (p. ej., la mañana siguiente en el caso de los perros de Pavlov), a menudo se observa la RC ante la primera presentación del EC (después disminuye rápidamente). La base teórica para este efecto es poco clara. Es posible que la extinción establezca una nueva asociación condicionada pavloviana: es decir, el EC no predice nada importante y así se convierte en un *estímulo inhibitorio*. Cuando el condicionamiento excitatorio es más poderoso que el condicionamiento inhibitorio, en ocasiones se observa la recuperación espontánea de la RC.

Inhibición latente

Otro ejemplo de inhibición se observa en el fenómeno de la *inhibición latente*: la mera presentación de un estímulo (p. ej., un ruido aparentemente casual; un EC futuro) conduce a que se le inhiba de manera activa de modo que, cuando después se utiliza como EC, es mucho más difícil formar la asociación EC/EI. Esta inhibición no se debe sencillamente a la habituación, sino a un proceso activo de inhibición que aleja la atención del estímulo (Lubow, 1989; véase el capítulo 8).

Disposición biológica

Sucede que existen algunos estímulos que se condicionan de manera más sencilla que otros (p. ej., arañas/serpientes vs. flores/hongos; véase el capítulo 15). Por ejemplo, los monos rhesus criados en laboratorio que ven una serpiente por primera vez no muestran temor, pero sus contrapartes silvestres demuestran un gran temor. ¿Qué es lo que explica esta diferencia? Parece que estos monos se condicionan con extrema rapidez a las serpientes cuando ven a un conoespecífico mostrar una reacción de temor; esta reacción de temor es fuerte y permanente. Ahora, si el mono ve la cara atemorizada de un conoespecífico y, mediante un truco con espejos, se le lleva a creer que el conoespecífico está aterrado por ver flores, ¿este aprendizaje también conduce a una reacción de temor permanente frente a las flores? La respuesta es que el mono no desarrolla tal reacción. Así, ciertos estímulos (serpientes y arañas en particular) se asocian con facilidad a un evento negativo (p. ej., la mirada de terror en la cara de un conoespecífico, lo que induce una reacción de temor en el mono); otros estímulos (p. ej., flores y hongos) sencillamente no lo hacen. Por tanto, se concluye que la evolución “dispone” ciertos estímulos para el condicionamiento del temor.²

Este hallazgo sugiere que la contigüidad temporal no es una explicación suficiente para el aprendizaje asociativo. Así también, las brechas temporales cortas entre EC y EI no siempre son necesarias para que se lleve a cabo una asociación poderosa. Por ejemplo, si usted probó un nuevo tipo de marisco anoche y se sintió enfermo el día de hoy, sería probable que pensara que el marisco le provocó el malestar y se alejaría de este tipo de

comida en el futuro (tal vez para siempre). Lo que importa del marisco es su prominencia y novedad: el hecho de que también haya comido pan, papas, etc., el día anterior no se le ocurre como posible causa de su enfermedad (estos alimentos comunes han pasado por una inhibición latente durante el curso de su vida). La *mediación cognoscitiva* cierra esta brecha temporal y posibilita la asociación.

Bloqueo Kamin

El fenómeno de bloqueo también muestra que el aprendizaje asociativo tiene que ver con mucho más que la concurrencia temporal de estímulos (es decir, continuidad; Kamin, 1968). Para demostrar el bloqueo, se necesitan dos grupos. *a)* El grupo control se somete a un condicionamiento asociativo con un EC compuesto (p. ej., luz y tono), y después del entrenamiento, cualquiera de los estímulos por sí solo es suficiente para evocar la RC. *b)* El grupo experimental se condiciona de primera instancia a uno de estos estímulos (p. ej., luz), y después pasa por el mismo procedimiento de condicionamiento que el grupo control con el estímulo compuesto (luz + tono). El bloqueo se observará en el grupo experimental: una vez que se les haya condicionado a la luz, se retrasa su condicionamiento al estímulo compuesto (luz + tono) (es decir, el condicionamiento a la luz bloquea el condicionamiento al tono). Este efecto ha atraído gran atención teórica porque parece decir algo importante acerca del proceso que subyace al condicionamiento asociativo. Específicamente, contradice el principio de contigüidad —una asociación temporal no es suficiente para sustentar el condicionamiento— y en lugar de ello sugiere que el principio importante es el *poder de predicción*. El efecto del bloqueo es interesante porque muestra las limitaciones del aprendizaje, tal vez señalando restricciones biológicas. En la Naturaleza, poder predecir eventos biológicos importantes representa una clara ventaja; pero el bloqueo muestra que esta facilidad puede impedir el aprendizaje cuando cambian las condiciones estimulantes. Es posible que este efecto sugiera la razón por la que es difícil cambiar de parecer una vez que hemos adquirido una cierta creencia acerca del mundo, aun cuando nos vemos confrontados por evidencia contradictoria.



¿Por qué se considera que el condicionamiento clásico es un proceso de aprendizaje tan fundamental?

Aprendizaje instrumental

El aprendizaje instrumental es una forma de aprendizaje por ensayo y error en el que las respuestas se moldean por medio del “reforzamiento”. Este enfoque al aprendizaje se inició con Thorndike (1898, 1911) y fue impulsado por B. F. Skinner (1938, 1953, 1957, 1966, 1971, 1984). Skinner intentó desarrollar una tecnología que pudiera explicar el control ambiental de la conducta, así como proporcionar un medio para cambiar la conducta dentro de la sociedad (p. ej., las economías de fichas utilizadas en prisiones; el moldeamiento de la conducta de los prisioneros mediante vincular respuestas a consecuencias específicas). La idea de Skinner acerca de una sociedad utópica basada en los principios de aprendizaje instrumental se describe en su novela de 1948, *Walden Dos*. La psicología de Skinner era ambiciosa y generalizada, y pretendía dar cuenta de la conducta individual y colectiva, además de proporcionar una tecnología para la “ingeniería social” de la sociedad.

Ahora, a diferencia del aprendizaje pavloviano, en el que el sujeto no tiene control alguno sobre la presentación de los estímulos, en el aprendizaje instrumental la presentación de los estímulos es contingente (es decir, dependiente) de las respuestas; por ejemplo, una recompensa de comida depende de una respuesta particular. Cuando se permite que el animal responda libremente, la respuesta instrumental se conoce como *operante*. El animal la emite libremente y “opera” sobre el ambiente: el ambiente retroalimenta la conducta del animal en la forma de consecuencias sobresalientes (p. ej., recompensas y

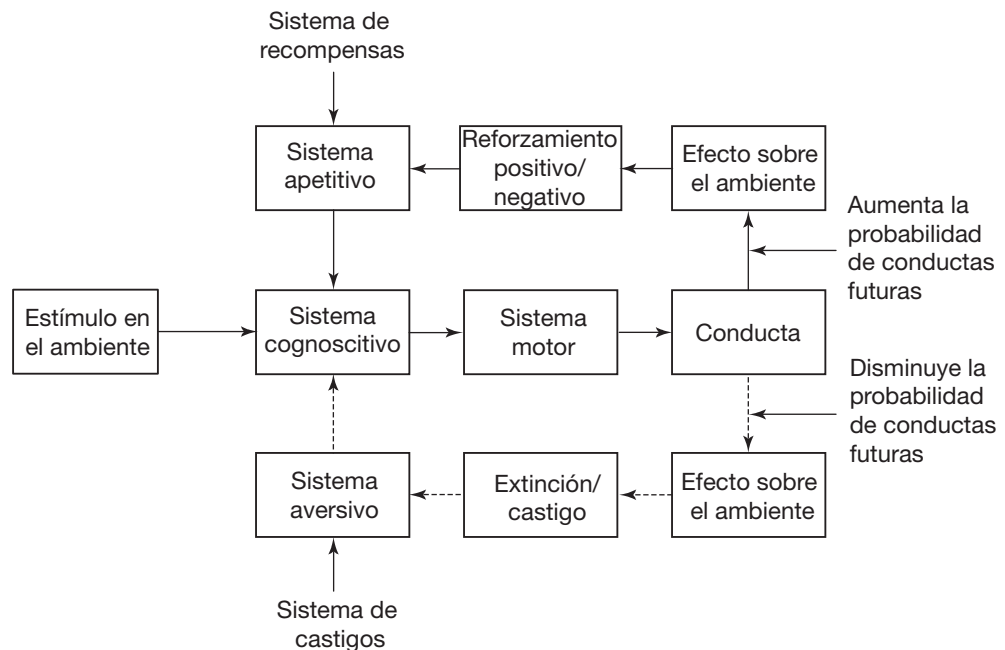


FIGURA 7.8

Proceso del aprendizaje instrumental. Los estímulos apetitivos (es decir, que recompensan y alivian no castigan) mediados por el Sistema de Recompensas aumentan la probabilidad de la conducta contingente a la presentación de los estímulos adecuados; y los estímulos aversivos (es decir, que castigan y frustran no recompensan), mediados por el Sistema de Castigos, disminuyen la probabilidad de la conducta contingente a la presentación de estímulos adecuados.

castigos). Al igual que el condicionamiento pavloviano, la respuesta instrumental se fortalece con un número creciente de reforzadores; y si la conducta no se acompaña de un reforzador, pasa por un proceso de extinción. Es “instrumental” en el sentido de que la conducta cambia las consecuencias ambientales; de manera más precisa, las diferentes conductas llevan a diferentes consecuencias.

En un sentido general, el reforzamiento proporciona un tipo de retroalimentación proveniente del ambiente. No obstante, esta retroalimentación no es neutral ya que tiene el poder de influir la conducta subsiguiente. La Ley del efecto de Thorndike afirma que los animales emiten conductas que conducen a resultados ambientales favorables y que eliminan conductas que conducen a resultados desfavorables. Se pueden establecer contingencias experimentales de tal forma que se refuercen las aproximaciones sucesivas a una respuesta deseada, con lo que se pueden condicionar conductas altamente complejas; un proceso conocido como “moldeamiento”. La efectividad de esta tecnología conductual se ha demostrado en el entrenamiento de perros para pilotear aeronaves y se observa en el entrenamiento de animales para propósitos de entretenimiento.

Reforzamiento

Por desgracia, “reforzamiento” y “estímulo reforzador” tienen significados diferentes en los diversos enfoques relacionados con el aprendizaje. Estas diferencias deben aclararse a fin de evitar confusiones. En el sentido estricto del conductismo skinneriano, el término *reforzamiento* se reserva para las consecuencias ambientales, contingentes a la conducta, que aumentan la probabilidad de la futura emisión de dicha conducta. El proceso de

“reforzamiento” se puede definir en términos de la “operación” y el “resultado” de la disposición experimental. La “operación” se refiere a la aplicación o eliminación de un estímulo; el “resultado” se refiere a los efectos conductuales de la aplicación/eliminación de un estímulo. Un estímulo actúa como “reforzamiento” si su aplicación o eliminación aumenta la probabilidad o fuerza de la conducta, o ambas. Existen dos formas de reforzamiento.

1. Reforzamiento positivo = aplicación de un estímulo que conduce a un *aumento* en la probabilidad o fuerza de la conducta (p. ej., comida proporcionada después de una respuesta particular).
2. Reforzamiento negativo = eliminación de un estímulo que conduce a un *aumento* en la probabilidad o fuerza de la conducta (p. ej., eliminación de choques eléctricos después de una respuesta particular).

Además, en terminología skinneriana, existen dos operaciones que tienen consecuencias conductuales:

3. Extinción = eliminación de un estímulo que conduce a una *disminución* en la probabilidad o fuerza de la conducta (p. ej., no proporcionar alimento después de una respuesta cuando antes la entrega había sido contingente a dicha respuesta).
4. Castigo = aplicación de un estímulo que conduce a una *disminución* en la probabilidad o fuerza de la conducta (p. ej., aplicación de choques después de una respuesta particular).

En la psicología skinneriana, también existe una contingencia denominada “castigo negativo”, que es no aplicar un castigo contingente a una respuesta particular (adelante, este tipo de respuesta se denomina “alivio de un no castigo”).

En un sentido más general, siguiendo la definición de Pavlov, “reforzamiento” se utiliza para referirse a cualquier cosa que refuerce (es decir, fortalezca) conexiones (ya sea entre estímulos o entre estímulos y respuestas). En este sentido más general, un reforzador puede conducir a una *inhibición condicionada*, reflejando un fortalecimiento de conexiones pero una *reducción* en la probabilidad o fortaleza de la conducta; aunque tales términos no representan un papel en la concepción skinneriana del reforzamiento y la conducta, donde los términos como “inhibición” se evitan a favor de estímulos y respuestas que se pueden observar y manipular de manera directa (véase antes).

De manera similar, la eliminación de un reforzamiento positivo o negativo conduce a una extinción experimental de cualquier conducta, o inhibición conductual, que estaba presente. Esta definición más amplia, no skinneriana, de extinción, se refiere al debilitamiento de *cualquier* forma de asociación: el tipo de conducta que se exhibe es irrelevante.

Se debería tener en mente que la psicología skinneriana evita términos de valencia hedonista tales como “aversivo” y “apetitivo”, y se enfoca sólo en operaciones experimentales que conducen a resultados conductuales mensurables. Para el psicólogo skinneriano, la inferencia de estados internos (causales), tales como la emoción, se ven como innecesarios en el mejor de los casos y como ficciones embrolladas en el peor. Por ejemplo, “castigo” se refiere a la aplicación de un estímulo que reduce la conducta; la idea de que un castigo conduzca a un estado emocional negativo, que por tanto conduzca a una reducción de la conducta no se considera en lo absoluto: los estados internos independientes de la operación del estímulo no tienen un rango causal en la psicología skinneriana.

A lo largo del presente libro, y de manera consistente con la más amplia literatura conductual y neuropsicológica, sí se emplean tales términos relacionados con estados internos, a menudo abundantemente y de manera causalmente eficaz. Aquí, “reforzamiento” se utiliza para referirse a cualquier clase de estímulo que tiene el poder de alterar (cualquier) conducta (o su potencial) de manera sistemática (en cualquier sentido). Esta definición es necesaria para dar cuenta de los tipos de reforzamiento que no se explican fácilmente en términos skinnerianos.

Por ejemplo, la terminación u omisión de un estímulo que antes tenía propiedades reforzadoras (“recompensantes”) es un suceso psicológico significativo. De hecho, la conducta resultante, en muchos sentidos, se asemeja a la de una conducta castigada (no se asemeja a la conducta observada durante la extinción); de manera más precisa, la omisión de una recompensa evoca la misma conducta que evocaría un castigo (p. ej., los animales enfrentados a la extinción tratarán de escapar a la situación o atacarán a otros animales). De manera importante, el estado central que motiva esta respuesta similar a la castigada puede suponerse como “no recompensa frustrante”. En riguroso contraste con las concepciones skinnerianas de reforzamiento y conducta, la cadena causal de influencia contiene una variable interventora: la eliminación de un estímulo apetitivo (esperado) [conduce a] un estado central de “no recompensa frustrante” [que conduce a] una conducta similar a una castigada.

De manera similar, si a un animal se le entrena para esperar un castigo, pero de manera inesperada tal castigo no se presenta, se comporta como si se le hubiese presentado un reforzador positivo (“recompensante”). La cadena causal es como sigue: la eliminación de un estímulo aversivo (esperado) [conduce a] un estado central de “no castigo aliviante” [que conduce a] una conducta similar a una recompensada.

Alejarse de los datos conductuales para examinar el efecto de las drogas sobre la conducta apoya estas asociaciones aún más: *a*) las drogas que alteran las respuestas a los estímulos castigadores también tienden a alterar las respuestas a los estímulos frustrantes; y *b*) las drogas que alteran las respuestas a los estímulos recompensantes también tienden a alterar las respuestas a los estímulos no castigo aliviantes (véase Gray, 1975, 1987). Así, la aplicación de castigos, así como la terminación u omisión de recompensas esperadas pueden considerarse como tipos de estímulos aversivos (es decir, cosas que el animal se esforzaría por evitar); y la aplicación de recompensas, así como la terminación u omisión de castigos, se pueden considerar como tipos de estímulos apetitivos (es decir, cosas que el animal se esforzaría por aumentar).

Es difícil, pero no imposible, explicar tales efectos conductuales reales sin inferir la “expectativa” de resultados placenteros o desagradables de parte del animal (incluso de la humilde rata de laboratorio); tal expectativa también se observa en los efectos puramente asociativos, como se observa en el precondicionamiento sensorial (ver antes). Como se enfatiza a lo largo de la presente obra, los estados centrales son importantes (p. ej., la emoción) y no se tratan como “ficciones explicativas”: se consideran como motivadores centrales de la conducta activados por estímulos ambientales que se puede mostrar tienen una importancia adaptativa en términos de supervivencia y fecundidad.

Programas de reforzamiento

El entrenamiento por medio de un programa operante implica proporcionar reforzamiento positivo ante las conductas deseadas y reforzamiento negativo (por lo general, el retiro de una recompensa) ante las conductas no deseadas. Se utiliza un proceso conocido como *aproximaciones sucesivas* para reforzar conductas que cada vez se acercan más a la conducta deseada final. A través de un proceso de moldeamiento selectivo, se puede *entrenar* a animales inferiores (y a nosotros) a llevar a cabo conductas complejas; en los

seres humanos, esta tecnología de reforzamiento se utiliza en diferentes tipos de programas de entrenamiento.

La secuencia de reforzamientos positivos y negativos (es decir, los programas de reforzamiento) tiene efectos importantes sobre el desarrollo y extinción de respuestas instrumentales (Ferster y Skinner, 1957). El reforzamiento se puede basar en la tasa de trabajo (es decir, programa de razón) o tiempo transcurrido (es decir, programa de intervalo). Además de los programas de razón e intervalo, el reforzamiento puede ser continuo (es decir, proporcionado después de cada respuesta) o intermitente/parcial (es decir, proporcionado después de cada n número de respuestas). El reforzamiento también puede ser fijo (es decir, predecible) o variable (es decir, con un factor aleatorio de razón/intervalo).

Un programa de *razón fija* proporciona un reforzamiento después de un número específico de respuestas (p. ej., RF20, después de cada vigésima respuesta); un programa de razón variable lo hará después de un cierto número de respuestas (p. ej., RV20 tiene una media de 20, pero el número preciso de respuestas varía en cada ensayo). Un programa de *intervalo fijo* proporciona reforzamiento la primera vez que se da una respuesta después del paso de un periodo fijo (IF20, cada 20 segundos); un *intervalo variable* después de un periodo que varía en cada ensayo, pero con un valor medio (p. ej., IV20). Los diferentes programas de reforzamiento producen patrones característicos de conducta durante su adquisición. Por ejemplo, en un programa de intervalo fijo, la tasa de desempeño disminuye inmediatamente después de proporcionado el reforzador y después empieza a aumentar a medida que se acerca el final del intervalo programado (figura 7.9). Se puede utilizar una combinación de programas de reforzamiento para maximizar la tasa de desempeño en una posición dada.

Skinner es responsable del desarrollo de toda una tecnología de cambio de conducta por medio de la manipulación de los programas de reforzamiento; y, en caso de que se crea que tales cambios son específicos a pichones y ratas de experimentación, la mayoría de los seres humanos se ven motivados por una forma u otra de programa de reforzamiento (trabajo a destajo, salario según el desempeño, etc.). Por lo general, un tipo de programa parcial (en el que el reforzamiento se proporciona cada n número de respuestas), que tenga un elemento aleatorio (impredecible), es el que produce la tasa de respuestas más elevada: los operadores de máquinas de juego aprovechan este hecho al saber que los seres humanos están en mayores probabilidades de jugar en máquinas donde la re-

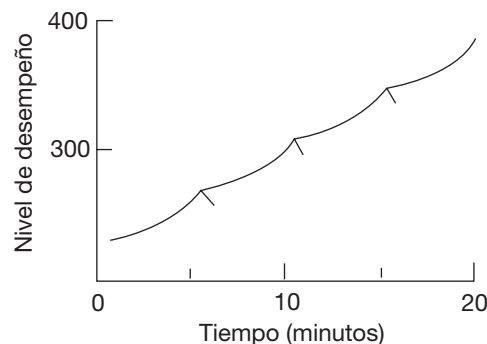


FIGURA 7.9

Ejemplos de conducta de intervalo fijo (IF). El programa de reforzamiento tiene una importante influencia en la tasa y patrón de la conducta y el aprendizaje. En un programa de intervalo fijo (p. ej., IF5 es reforzamiento cada 5 minutos) se presenta una forma festoneada característica, donde el desempeño es máximo justo antes de la entrega esperada del reforzador y mínima inmediatamente después del mismo (adaptado de Ferster y Skinner, 1957).

compensa es intermitente y donde se percibe que existe algún elemento de control (por más ilusorio que éste sea en la práctica); a pesar de un resultado idéntico, sencillamente recibir una pequeña recompensa cada n número de respuestas, independientemente de la elección tomada, es desalentador para la mayoría de los apostadores, que con frecuencia muestran conductas supersticiosas (p. ej., piensan que han averiguado la manera de ganarle a la máquina), lo que en sí mismo se ve reforzado por los programas intermitentes de reforzamiento. (Si usted cree que los principios del conductismo no son relevantes a la cognición humana, considere la preponderancia del juego de apuestas dentro de nuestra sociedad; y después piense acerca de las semejanzas entre los principios para apostar, con base en los programas de reforzamiento, y los que operan en la vida cotidiana: p. ej., la conducta ocupacional.)

En términos de extinción, los hallazgos importantes son que los programas parciales conducen a una extinción más lenta: esto se conoce como el *efecto del reforzamiento parcial en la extinción* (ERPE; figura 7.10). Se encuentra un efecto similar con el uso de programas variables en lugar de programas fijos, un efecto que se podría denominar el *efecto de programas variables en la extinción*. Las bases teóricas de estos efectos aún se están debatiendo. Es posible que un sujeto que se encuentra en un programa continuo o fijo es más sensible a la falta de reforzamiento durante la extinción: si siempre ocurría u ocurría de manera fija y regular, entonces su no ocurrencia es notable. Otra interpretación se relaciona con la *frustración condicionada* (es decir, un condicionamiento pavloviano del estado de frustración innato): durante los programas parciales, el sujeto se ve expuesto a la falta de recompensas, lo que le parece frustrante. Entonces, los estímulos (EC) en el ambiente del animal se condicionan de manera clásica a este estado emocional negativo con el resultado de que, durante la extinción, la frustración condicionada continúa respondiendo y retrasa la extinción (podría hacer esto al aumentar la excitación, que se sabe incrementa las probabilidades de conducta continua).



PREGÚNTASE

¿Cuáles son las ventajas de adoptar una perspectiva conductista de “programas de reforzamiento”?

Semejanza entre condicionamiento pavloviano e instrumental

Lo que se aprende en los paradigmas pavloviano e instrumental es la asociación entre dos eventos: EC/EI en el caso del condicionamiento pavloviano; respuestas y consecuencias (reforzamientos) instrumentales en el caso del aprendizaje instrumental. La *contigüidad* temporal y la *contingencia* parecen ser condiciones necesarias para que se

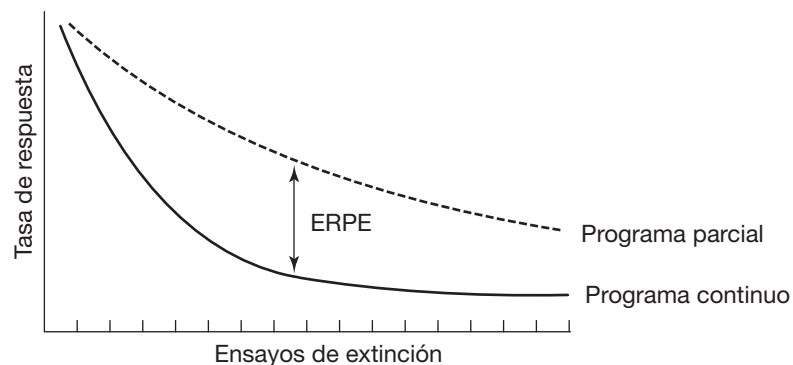


FIGURA 7.10

Efecto del reforzamiento parcial en la extinción (ERPE). Los animales de experimentación entrenados con un programa continuo, en el que se proporcionaba reforzamiento en cada ensayo, muestran una extinción más rápida que los animales entrenados con un programa parcial (p. ej., 50% de los ensayos).

formen estas asociaciones. En ambos casos, un estímulo llega a señalar (o predecir) a otro. El EC predice al EI; la respuesta predice el reforzador (en nuestras vidas cotidianas, sabemos, con cierta probabilidad, que si nos comportamos de x manera, la consecuencia será y). En otras palabras, los eventos deben ir juntos (contigüidad) y esta relación debe tener algún valor de predicción (contingencia).

Aún se debate si estos dos enfoques de aprendizaje representan expresiones conductuales del mismo proceso de aprendizaje subyacente. Sin embargo, existe evidencia conductual que indica que el aprendizaje pavloviano e instrumental dependen de procesos de aprendizaje distintos (Gray, 1975); y, como se discute en una sección posterior, las investigaciones en plasticidad neuronal proporcionan evidencia que sustenta este “modelo de aprendizaje de dos procesos” (Mowrer, 1960).

Sin embargo, en ambas formas de aprendizaje, la importancia de una *representación mental (interna)* de la relación causal entre, ya sea el EC y el EI o bien entre la respuesta (operante) y el resultado (reforzador) puede verse con claridad en el caso del aprendizaje *vicario* o por *imitación*. Gran parte de nuestra conducta se aprende a través de observar a los demás. En este tipo de aprendizaje, las respuestas no simplemente se emiten: vemos a otros comportarse y recibir reforzamiento y aprendemos de esta experiencia. Esta forma de aprendizaje se puede entender en términos de una asociación *cognoscitiva* de eventos. Esta perspectiva cognoscitiva se opone a la perspectiva *conductista radical* en cuanto a que ésta última insiste que la clave del aprendizaje es la asociación entre estímulos y respuestas motoras; si no hay una respuesta evidente, ¿Qué se puede aprender? Ahora se sabe que no se requiere de una respuesta abierta para que suceda el aprendizaje (p. ej., precondicionamiento sensorial).

Otras formas de aprendizaje

Los procesos pavlovianos e instrumentales han dominado la psicología del aprendizaje. Sin embargo, existen otras formas de aprendizaje. Por ejemplo el *aprendizaje perceptual* implica aprender la relación entre estímulos sensoriales, facilitando así la percepción. Vea el dibujo de la figura 7.11. ¿Qué es lo que ve? Si ha visto esta imagen con anterioridad, su respuesta será fácil; de lo contrario, a su cerebro le tomará un momento discernir el objeto representado en la imagen. Usted debería ver un perro dálmata en la nieve (la cabeza se encuentra al centro de la imagen; el cuerpo hacia la derecha). Una vez que usted haya percibido esta imagen, su procesamiento cognoscitivo se habrá alterado de manera permanente (al igual que su cerebro). Así, aprendemos a ver al mundo (“aprendizaje perceptual”): no simplemente se encuentra ahí para ser visto.

El *aprendizaje motor* involucra la adquisición de conductas y hábitos especializados. En los últimos 20 años, se ha establecido una distinción importante entre el aprendizaje y la memoria *declarativos/explicitos* y *procedimentales/implícitos*. El aprendizaje y la memoria declarativos/explicitos implican la adquisición de conocimientos de los cuales se tiene una conciencia activa; es posible recordar el evento de aprendizaje además de lo que se ha aprendido. En contraste, el aprendizaje y la memoria procedimentales/implícitos pueden darse sin conciencia activa del material aprendido y, en ocasiones, sin tener conciencia del evento de aprendizaje (figura 7.12).

Gran parte de la investigación acerca del aprendizaje pavloviano e instrumental ha sido puramente conductual, sin recurrir a conceptos neurofisiológicos. Ahora, aproximadamente al mismo tiempo en que el estudio experimental del aprendizaje estaba iniciándose en forma, se estaban haciendo importantes descubrimientos en neurofisiología que tuvieron influencia en un modo diferente de pensar acerca del aprendizaje y de los procesos psicológicos. De especial importancia en este sentido fue el descubrimiento de la neurona como unidad discreta de procesamiento en el cerebro; esto se atribuye a Ramón



¿El condicionamiento clásico y el instrumental sólo difieren en términos de la disposición de estímulos y respuestas?



FIGURA 7.11

Perro dálmata. El *aprendizaje perceptual* implica aprender la relación entre estímulos sensoriales, un proceso importante en la percepción. ¿Qué ve en esta imagen? Una vez que ha visto al perro, es difícil *no verlo* la siguiente vez que se observa la imagen.

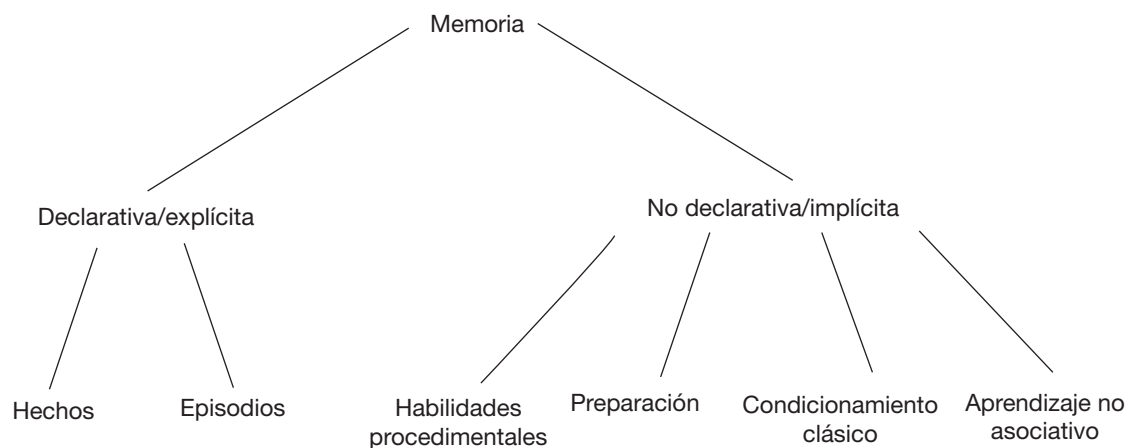


FIGURA 7.12

División de la memoria en los sistemas declarativo/explicito (consciente) y no declarativo/implícito (no consciente).



¿Puede usted pensar en cualquier otro ejemplo de aprendizaje que no se ajuste a los procesos de aprendizaje descritos arriba?

y Cajal quien, con Camilo Golgi, ganó el Premio Nobel en 1906. Una vez que se había identificado la neurona, era natural pensar en términos de una red de interconexiones neuronales. El psicólogo más influyente en la proposición de los vínculos entre las explicaciones psicológica y fisiológica fue Donald Hebb (1949): su influencia puede verse en las redes neurales y en la neurofisiología. Antes de pasar a las redes neurales y a la plasticidad neuronal, la siguiente sección tratará con la contribución esencial de Hebb.

Teoría de Hebb

El libro de Donald Hebb (1949) *La organización de la conducta: una teoría neuropsicológica* informó del trabajo prometedor de la primera expresión matemática formal de la neurona propuesta por McCulloch y Pitts (1943); de hecho, éste fue el primer modelo de red neural, diseñado por una colaboración interdisciplinaria entre un experimentado psiquiatra/neurofisiólogo (McCulloch) y un joven matemático (Pitts). Proféticamente, Hebb habría de afirmar, “Indudablemente, hay gran valor potencial en este trabajo...” (p. xii). Habrían de pasar otros 40 años antes de que se apreciara el potencial completo de este trabajo. Antes de la materialización total de las ideas de redes neurales en la década de 1980, la investigación neurofisiológica se había inspirado en los dos influyentes postulados de Hebb relacionados con: *a*) *asamblea celular*; y *b*) *fortalecimiento sináptico*.

Asamblea celular

Un circuito neural activo, o *asamblea celular*, es un bucle reverberante cerrado. Una *asamblea celular* tiene descargas en una secuencia fija y las descargas dentro de este bucle cerrado permiten que la activación neuronal persista durante un corto periodo: un *circuito reverberante*. Hebb afirmó (1949),

Primero, se propone que una estimulación repetida de receptores específicos conducirá lentamente a la formación de una “asamblea” de células del área asociativa que pueden actuar brevemente como sistema cerrado después de que ha cesado la estimulación; esto prolonga el tiempo durante el cual pueden ocurrir cambios estructurales en el aprendizaje y constituye la instancia más sencilla de un proceso de representación. (p. 60)

Éste es el proceso neural subyacente al pensamiento y al enfoque de la atención.

En resumen, la suposición es que un proceso de crecimiento que acompaña a la actividad sináptica hace que la sinapsis se sortee con mayor facilidad... Se postula una relación íntima entre la acción reverberante y los cambios estructurales de la sinapsis, lo que implica un mecanismo de huella dual. (pp. 60, 61)

Así, para que este procesamiento a corto plazo se convierta en memoria a largo plazo, deben ocurrir ciertos cambios estructurales entre las neuronas: “las células que disparan juntas se conectan”.

Fortalecimiento sináptico

El segundo postulado de Hebb afirma que la fortaleza de las conexiones entre las neuronas aumenta en proporción al grado de correlación entre su actividad. En las propias palabras de Hebb,

Entonces, supongamos que la persistencia o repetición de una actividad reverberante (o “huella”) tiende a inducir cambios celulares persistentes que añaden a su estabilidad. La suposición se puede afirmar de manera precisa como sigue: Cuando un axón de la célula A se encuentra lo suficientemente cerca para excitar a la célula B y de manera repetida o persistente toma parte en su descarga, sucede cierto proceso de crecimiento o cambio metabólico en una o ambas células tal que la eficiencia de A, como una de las células que descarga a B, se aumenta. (Hebb, 1949, p. 62)

Una sinapsis que aumenta su efectividad a causa de la actividad simultánea en las neuronas presináptica y postsináptica se denomina *sinapsis hebbiana* (en la actualidad, este



PREGÚNTASE

¿Cómo se relaciona la teoría de Hebb con el condicionamiento clásico y el instrumental?

proceso se ha confirmado por medio de estudios de *potenciación prolongada*; véase la sección de “Plasticidad neuronal” adelante).

Más adelante, Hebb (1949) sugirió un posible proceso neurofisiológico para el cambio estructural: “la sugerencia más probable relacionada con la forma en que una neurona pudiera volverse más capaz de disparar a otra es que el botón sináptico se desarrollara y aumentara el área de contacto” (p. 62), de tal suerte que, “Cuando una célula asiste repetidas veces en la descarga de otra, el axón de la primera célula desarrolla un botón sináptico (o aumenta su tamaño si ya existen) en contacto... con la segunda célula” (p. 63).

Como se señala en la siguiente sección, existe evidencia de esta sugerencia específica. Con los discernimientos de Hebb en mente, pasemos a considerar la manera en que el aprendizaje se representa en *a*) el cerebro artificial (redes neurales) y *b*) en el cerebro real (plasticidad neuronal).

Redes neurales artificiales

Una manera útil de pensar acerca de la relación entre el aprendizaje y las funciones de las neuronas y de las redes neuronales es en términos de las redes neurales artificiales implementadas en computadoras para modelar y simular los probables procesos cerebrales. Las redes neurales artificiales son simulaciones computacionales de funciones psicológicas inspiradas en el conocimiento del funcionamiento del cerebro real, en especial del funcionamiento de las neuronas reales (véase el capítulo 3); como tal, son ejemplos del *sistema nervioso conceptual* (Hebb, 1955); son (para utilizar la frase de McCulloch y Pitts) modelos “neuro-lógicos”. Estos modelos computacionales se denominan, diversamente, *arquitecturas conexionistas*, *procesamiento distribuido paralelo*, *neurocómputo* y *computación suave*. (Para una introducción al conexionismo en la psicología cognoscitiva, véase Ellis y Humphreys, 1999; Harnish, 2002.)

Las redes neurales son fundamentalmente distintas a las computadoras convencionales, que utilizan una lista de instrucciones fijas para llevar a cabo funciones específicas. En contraste, las redes neurales están diseñadas para permitir que el sistema aprenda y para cambiar sus asociaciones entrada-salida con base en alguna regla de aprendizaje (véase adelante).

El trabajo con redes neurales se ha visto motivado por el reconocimiento de que el cerebro humano computa de manera totalmente distinta a la de una computadora digital convencional. El cerebro es una computadora altamente compleja no lineal y paralela que trabaja a altas velocidades; también tiene la capacidad de organizar sus partes estructurales (es decir, neuronas y sus interconexiones). Las funciones psicológicas son altamente complejas en términos matemáticos, e implican transformaciones no lineales que bien son desconocidas o no se pueden modelar con facilidad. Las redes neurales son especialmente útiles al modelar estos procesos complejos.

Otra ventaja de las redes neurales sobre los modelos computacionales convencionales es que las entradas degradadas no destruyen las capacidades funcionales del sistema. De manera similar al daño cerebral humano, las redes neurales aún son capaces de funcionar, aunque de manera menos efectiva, cuando la red sufre una “lesión”. Así también, de manera algo similar al sistema nervioso real, el sistema puede reorganizarse después de sufrir algún daño. En otras palabras, puede *volver a aprender*.

En la actualidad, las redes neurales se utilizan para una amplia variedad de funciones, muchas de las cuales no tienen nada que ver con los intentos por comprender el funcionamiento del cerebro biológico; por ejemplo, el reconocimiento facial, la predicción

del movimiento del mercado bursátil y el modelamiento de la dinámica de motores. Esta discusión sólo se ocupa de aquellas redes relacionadas con el cerebro biológico. Algunos buenos textos introductorios a las redes neurales incluyen Carling (1992), Aleksander y Morton (1995), Rojas (1996) y Haykin (1999).

Algunas de las ideas iniciales acerca de la disposición formal de las neuronas para formar circuitos psicológicamente significativos fueron trazadas por Sigmund Exner quien, en 1894, publicó una monografía, *Project for Physiological Explanations of Mental Phenomena* (Proyecto de explicaciones fisiológicas de los fenómenos mentales), que contenía un número de ilustraciones de redes neurales (figura 7.13).

Aproximadamente durante la misma época, otro Sigmund, esta vez Freud, también coqueteaba con la posibilidad de conexiones neurales como explicación de los fenómenos psicológicos. Sin embargo, su prometedor Proyecto para una psicología científica (1895) rápidamente fue abandonado a favor de su teoría acerca de las fantasías (Stein y Ludik, 1998). El primer desarrollo de un modelo formal de redes neurales fue el de McCulloch y Pitts (1943). Después de un periodo de desilusión con los modelos de redes neurales en las décadas de 1960 y 1970, el decenio de 1980 vio un resurgimiento de interés y, en la actualidad, tales modelos son comunes dentro de la *neurociencia cognoscitiva*. El reto de conjuntar los conocimientos de la neurofisiología del sistema nervioso real con las redes neurales ahora lo está enfrentando el campo de la *neurociencia computacional*.

Aunque existen diferencias significativas en la construcción y operación de las redes neurales, las redes neurales modernas contienen un número de características particulares: *a*) procesamiento local en neuronas artificiales (elementos de procesamiento: EP); *b*) procesamiento masivo en paralelo que consiste de ricas conexiones entre EP); *c*) la

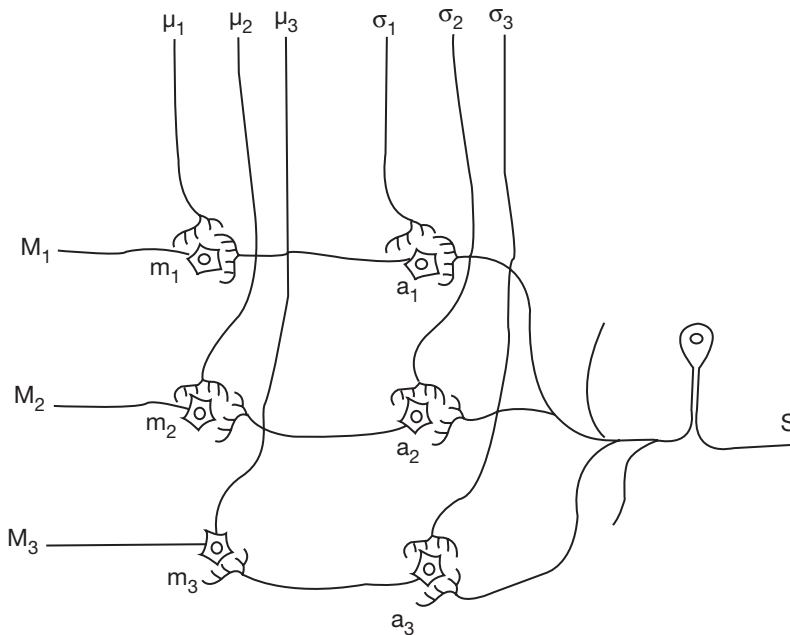


FIGURA 7.13

Red neural de 1894 de Exner. Red neural inicial de Sigmund Exner (1894) que pretende modelar los estudios de reacción de elección-tiempo. La entrada sensorial (*S*) viaja a las células sensoriales (a_1, a_2, a_3) y después a las células de salida motora (m_1, m_2, m_3). Los "órganos de la conciencia" pueden "disponer" el procesamiento en las células sensoriales (s_1, s_2, s_3) y motoras (μ_1, μ_2, μ_3).

capacidad de aprender de la experiencia a través del entrenamiento; y *d*) almacenamiento del conocimiento en la forma de memorias.

Elemento de procesamiento (EP; neurona_{con})

El elemento de procesamiento (neurona conceptual o artificial) forma la unidad básica de procesamiento de las redes neurales (figura 7.14; la neurona conceptual se denomina neurona_{con}). Primero, la entrada a la neurona_{con} tiene un *peso* (es decir, una cantidad de influencia), equivalente a la fuerza sináptica. Segundo, la influencia ajustada puede ser excitatoria o inhibitoria. Tercero, la neurona_{con} puede tener un número de entradas, en muchos casos similares a una neurona real, que puede tener hasta 10000 entradas. Cuarto, cada neurona_{con} tiene un *valor umbral*; si la suma de todos los pesos de todas las entradas es superior a este valor umbral, entonces la neurona_{con} se encuentra activa (recuerde que el umbral de respuesta se determina en la neurona real en el cono axónico).

La neurona_{con} tiene un *valor de transferencia*, que especifica la manera en que una cantidad de entrada se transfiere a salida hacia otras neuronas_{con}: la *regla de descarga* determina si cualquier neurona debe descargar según cualquier entrada dada; y la *ley de aprendizaje* especifica la manera en que se ajustan los pesos para reflejar el aprendizaje del sistema. Es posible que esta ley de aprendizaje se base en un número diferente de *reglas de aprendizaje*.

Reglas de aprendizaje

Existe un número de reglas de aprendizaje disponibles para guiar la construcción interna de las redes neurales. Estas reglas son algoritmos matemáticos utilizados para determinar el peso de las entradas.

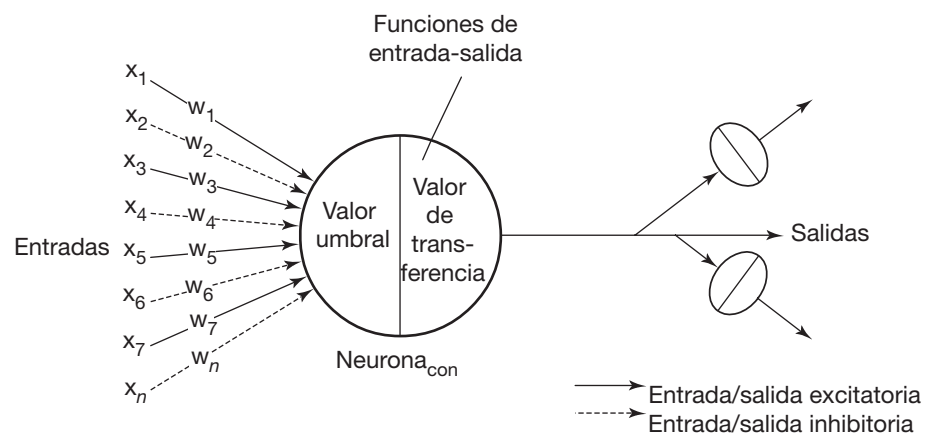


FIGURA 7.14

Una neurona artificial sencilla (neurona_{con}). Un elemento de procesamiento comprende un conjunto de distintas entradas excitatorias e inhibitorias (x_1 a x_n), cada una de las cuales tiene un peso diferente (es decir, influencia; w_1 a w_n) que ingresa al elemento de procesamiento, donde se encuentran dos funciones: a) el *valor umbral* es la suma (valor de entrada multiplicado por peso) de todos los pesos de todas las entradas (es decir, $\sum(x_1w_1 + x_2w_2 + x_nw_n)$) y la neurona se encuentra activa si el valor ajustado de las entradas excede el valor umbral, y b) el *valor de transferencia* especifica cómo las entradas sumadas se transfieren a salidas (p. ej., función lineal). Una red neural consiste de redes de este tipo de elementos de procesamiento. Este elemento es el fundamento de todos los modelos de red neural.

Regla de Hebb. Ésta es la regla más antigua y la más conocida, introducida por Donald Hebb (1949). Esta regla afirma: si una neurona recibe una entrada de otra neurona, y si ambas están altamente activas y tienen el mismo signo (ya sea excitatorio o inhibitorio), entonces se fortalece el peso entre ambas neuronas.

Regla de Hopfield. Esta regla es similar a la Regla de Hebb; afirma: si la salida deseada y la entrada, ambas, están activas o inactivas, aumenta el peso de la conexión según la *tasa de aprendizaje*, de lo contrario, disminuye el peso según la tasa de aprendizaje (es decir, una constante predeterminada).

Regla Delta. Ésta es otra variación de la Regla de Hebb y se utiliza ampliamente en las redes neurales. Esta regla continuamente cambia las fuerzas de las conexiones de entrada para reducir la diferencia (delta) entre el valor de salida deseado y la salida real de la neurona.

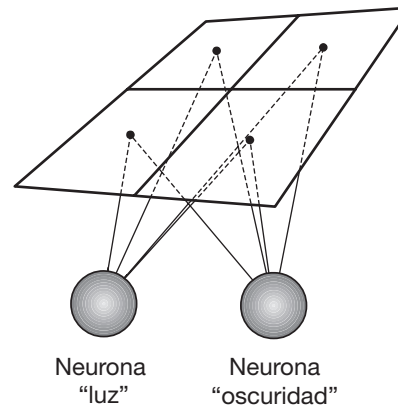
Regla de Kohonen. Esta regla se inspiró en el aprendizaje de los sistemas biológicos. En este sistema, las neuronas compiten por la oportunidad de aprender o de actualizar sus pesos. El procedimiento funciona cuando la neurona_{con} de procesamiento con la salida más grande es declarada la ganadora y esta neurona_{con} ganadora tiene la capacidad de inhibir a sus competidores.

Capas de entrada y de salida

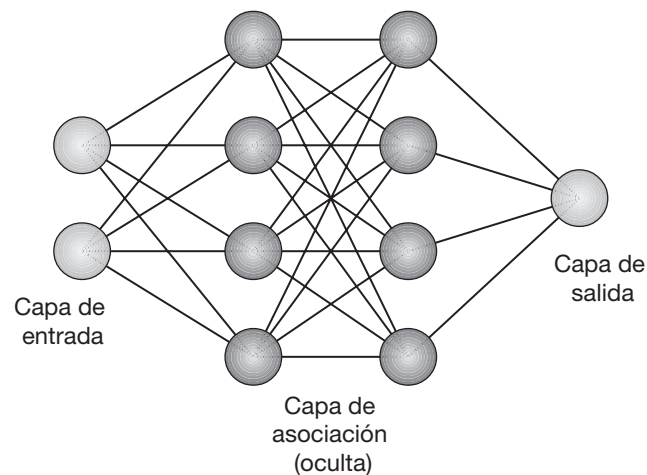
Ilustremos cómo es que puede funcionar una sencilla red neural con un ejemplo de reconocimiento de patrones. El problema al que se enfrenta esta red sencilla es: ¿hay luz o hay oscuridad? Se puede utilizar una neurona_{con} para cada estado posible (luz u oscuridad; neurona_{luz}; neurona_{oscuridad}). La *capa de entrada* podría ser una rejilla de 2×2 píxeles. Suponiendo que la entrada es “luz”, entonces la neurona luz sería la más activa y, por tanto, es la salida de la red. Este procesamiento puede representarse matemáticamente. Asignémosle a cada entrada un valor de 1 para “luz” y de -1 para “oscuridad”; cuando la entrada es “luz”, entonces el valor total de entrada es 4 (es decir, $\sum p_1, p_2, p_3, p_4$; donde p_n es una de las entradas 2×2); si hubiera sido “oscuridad”, entonces el valor hubiera sido -4 ; un valor de 0 indicaría alguna entrada intermedia entre “luz” y “oscuridad” (figura 7.15).

Esta sencilla red neural contiene algunas características importantes. Primero, se encuentra la *capa de entrada*; las neuronas_{con} son sensibles a la señal de entrada (p. ej., la luminosidad/oscuridad de una imagen computacional se leería como el código binario correspondiente). Segundo, se encuentra la *capa de salida*: las neuronas_{con} producen salidas (preespecificadas) que, después del entrenamiento correcto, corresponden a la entrada. A menudo existen *capas de asociación* intermedias entre las capas de entrada y de salida; en los sistemas complejos, éstas se utilizan para abstraer funciones de orden superior, para inferir relaciones complejas y para formar *representaciones internas* de la estructura del patrón subyacente de entradas/salidas (figura 7.16).

Consideremos un problema más complejo utilizando neuronas_{con} luz/oscuridad para el reconocimiento de la letra T (figura 7.17). La disposición de entrada podría comprender una rejilla de 5×7 ; un conjunto de neuronas_{con} (en este caso 26, una para cada letra del alfabeto) compartirían este espacio de entrada de 35 píxeles. Al inicio del entrenamiento, habría poca correspondencia entre entradas y salidas (tablero a), pero a medida que progresara el entrenamiento, el sistema llegaría a aprender que la salida correspondiente del patrón de entrada específico de luz y oscuridad corresponde a la letra T (tablero b). Para lograr este fin, los pesos entre neuronas_{con} cambiarían de manera aleatoria hasta que, a la larga, convergieran en la disposición correcta para permitir que la salida

**FIGURA 7.15**

Capa de entrada luz/oscuridad 2×2 . La rejilla de entrada de 2×2 es sensible a las entradas que corresponden a luz-oscuridad (oscuridad tiene un valor de entrada de -1 ; luz un valor de entrada de $+1$; valores intermedios de -1 a $+1$). Cuando la entrada es "luz", el valor de entrada es 4 (4×1); cuando es "oscuridad", -4 (4×-1).

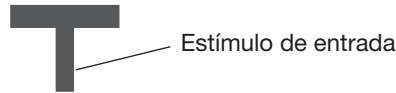
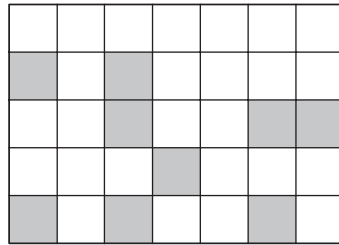
**FIGURA 7.16**

Capas de entrada, asociación y salida. La mayoría de las redes neurales contienen: a) una capa de entrada; b) una capa de salida, y c) una capa de asociación, que es una capa oculta que abstrae funciones de orden superior y forma representaciones internas de la estructura subyacente del patrón de entradas y salidas (esta capa se puede investigar por medio de análisis estadísticos para determinar su estructura).

correspondiera con la entrada. En cada cambio aleatorio de pesos, se evaluaría la aproximación del modelo neural contra la entrada estándar; si los cambios aleatorios empeoran el ajuste del modelo, se deshace el cambio y se intenta un nuevo cambio aleatorio. Las 26 neuronas_{con} competirían para activarse, pero sólo una (es decir, la neurona_{con} T) ganaría al ser la más activa, siendo esta la neurona_{con} con entradas de peso que corresponden a la letra T.

En este caso específico, el entrenamiento tomaría la forma siguiente. a) Se dibuja el patrón de salida deseado. b) Se selecciona una neurona_{con} que debería aprender dicho patrón. c) Por cada pixel activo, se suma 1 al peso de cada conexión entre el pixel y la neurona_{con}. d) Para los pixeles inactivos, se resta 1 del peso de cada conexión entre

a) Inicio del entrenamiento



b) Después del entrenamiento

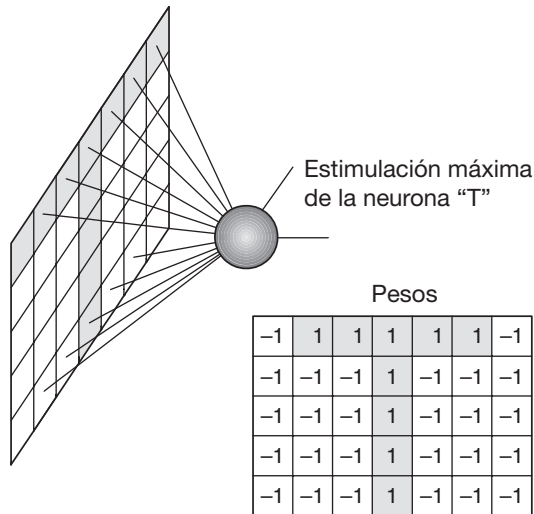


FIGURA 7.17

Red neural T. Este ejemplo muestra una rejilla de salida de 5×7 y un conjunto de 26 neuronas de entrada (sólo se muestra una) que corresponden a las letras del alfabeto; estas neuronas representan un espacio de entrada de 35 píxeles. Al inicio del entrenamiento sólo existe una correspondencia aleatoria entre la entrada y la salida [tablero a)]; pero, a medida que progresa el entrenamiento, el sistema aprende que la salida de un patrón específico de entrada de luz y oscuridad corresponde a la letra T [tablero b)]. Esto se logra a través del cambio de los pesos de entrada hasta que las neuronas_{con} convergen en la disposición correcta para T (es decir, hay una activación máxima de la neurona T y una inacción de las demás neuronas [neuronas_{A-Z}]).

el pixel inactivo y las neuronas_{con}. Así, después del entrenamiento, la presentación de la letra T activaría a la neurona_{con} T de manera máxima, y esa sería la salida. Este procedimiento es un ejemplo de *entrenamiento supervisado*.

Una solución a este problema de pesos es el algoritmo *propagación hacia atrás*: éste compara el resultado de lo que se esperaba con el resultado de lo que se obtuvo. Entonces, se utiliza esta información para cambiar los pesos a lo largo de la red neural de manera sistemática. Este método es considerablemente más eficiente que el ensayo y error. Una característica importante de este método es que se puede utilizar para entrenar redes donde sólo está disponible una porción de los datos; es decir, puede realizar inferencias para alcanzar la solución final.

Procesos psicológicos

Los ejemplos anteriores son útiles para comprender la manera en que funcionan las redes neurales, pero para propósitos psicológicos son demasiado sencillos. Los problemas psicológicos son complejos, incluso los que parecen sencillos, y requieren de interacciones, a menudo considerablemente complejas, entre un gran número de neuronas_{con}. Bajo estas condiciones, el sistema tiene permitido desarrollar su propia red de neuronas_{con} a fin de lograr una correspondencia entre la entrada y la salida (especificada). Este procedimiento es un ejemplo de *entrenamiento no supervisado* o autoorganización. Otra forma de entrenamiento es el *entrenamiento por reforzamiento*, en el que se corrige a la red a medida que logra una autoorganización interna. Se aplican las *reglas de aprendizaje* a fin de permitirle al sistema que elija una solución estable. La manera precisa en la que el sistema logra sus salidas no está clara y es por esta razón que sea posible que se necesite un análisis posterior del sistema. Con cinco capas de asociación, la red final podría verse algo similar a lo que se muestra en la figura 7.18.

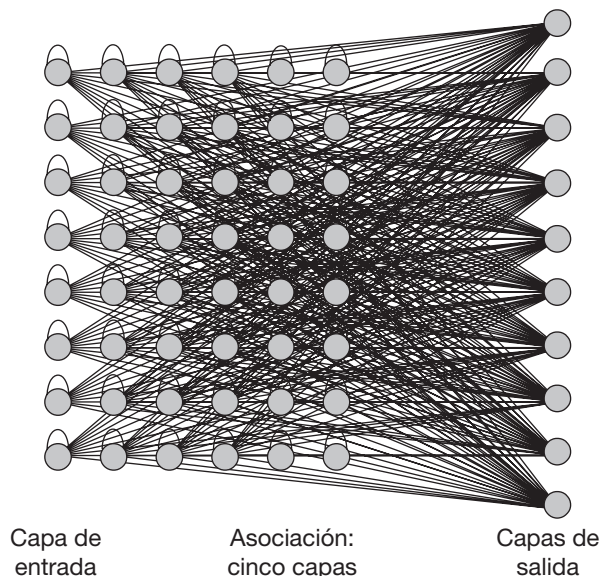
Un problema en la construcción de una red psicológicamente viable se refiere al grado de ajuste entre entradas y salidas. Si las neuronas_{con} están demasiado bien especificadas (*sobreajustadas*) se entrenan con velocidad y se desempeñan de manera impecable en el conjunto entrenado de entradas y salidas; pero también pueden ser tan rígidas que no pueden procesar entradas novedosas o degradadas, por lo que no muestran la flexibilidad de procesamiento característico del cerebro real. Por otra parte, pueden estar mal especificadas (*subajustadas*) y tener un mal desempeño en el conjunto de entrenamiento. Es claro que se debe lograr un equilibrio entre el sobreajuste y el subajuste del modelo.

Redes neurales y aprendizaje asociativo

Como ejemplo concreto, regresemos al condicionamiento pavloviano. Sería posible desarrollar un modelo de red neural que simulara los procesos involucrados en el aprendizaje asociativo. Este modelo podría empezar con un número de entradas: por ejemplo, tipo de EI, magnitud del EI, tipos de EC, fortaleza asociativa anterior de los EC, número de ensayos, pulsión (p. ej., hambre) del sujeto. Estos datos representarían la *capa de entrada*. A continuación, el modelo podría especificar las respuestas conductuales: por ejemplo, ensayos de RC, fuerza de la RC, curva de aprendizaje y generalización, tasas de

FIGURA 7.18

Red: entrada, cinco capas asociativas, salida.



extinción. Ésta sería la capa de salida. Entonces, se podría entrenar al sistema utilizando datos de estudios conductuales reales. Entonces, la red podría formar una *representación interna*, por medio de las capas asociativas, para proporcionar una correspondencia entre entradas y salidas. Lo idóneo del modelo es poder someter a prueba ingresando nuevos valores variables que tienen valores de salida (conductuales) conocidos. Suponiendo que se ha alcanzado una representación interna adecuada de la relación entre entradas y salidas, entonces son posibles dos cosas adicionales. La primera es ingresar valores nuevos (p. ej., experimentos imaginarios) y observar las salidas. Esto podría conducir a conocimientos nuevos. Segundo, se podría interrogar a la red y determinar la estructura de la capa asociativa (mediante análisis estadísticos) para determinar la estructura causal subyacente al condicionamiento asociativo. Se espera que por medio de estos análisis de las interconexiones de la red se puedan obtener verdaderos discernimientos acerca del funcionamiento del verdadero sistema nervioso.



¿Cómo se utilizan las redes neurales para comprobar hipótesis viejas y generar hipótesis nuevas?

Plasticidad neuronal

La plasticidad neuronal se refiere a la capacidad del cerebro para cambiar y reorganizarse en respuesta a las entradas cambiantes de fuentes internas o externas. La plasticidad nos indica que el desarrollo y reorganización continuos del cerebro no se encuentran dictados únicamente por la acción de los genes: si la plasticidad no existiera, entonces cada neurona se tendría que codificar de manera individual. Los genes codifican para generalidades más que para especificidades, con lo que se facilitan los cambios adaptativos en respuesta al ambiente local, lo que conduce a una mayor flexibilidad en la conducta. La capacidad para los cambios neurales garantiza que el cerebro de cada individuo realmente es único.

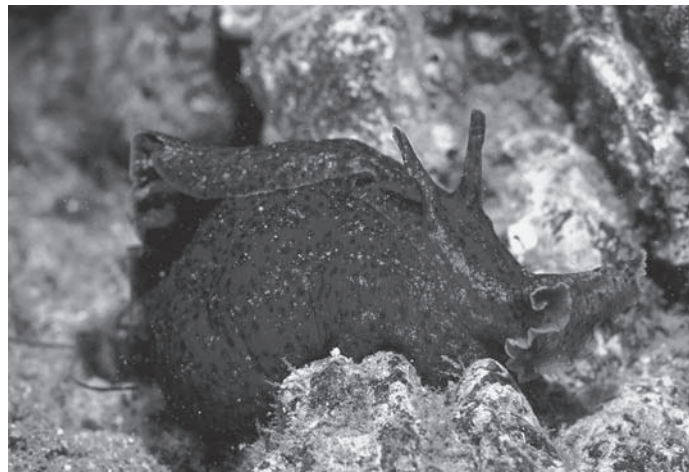
¿Qué cambios neuronales corresponden al aprendizaje? En otras palabras, ¿cuál es la maquinaria cerebral que permite que el aprendizaje y la memoria sean posibles? Gran parte del trabajo dirigido a responder a esta pregunta ha adoptado la teoría de Hebb (1949) en cuanto a que la memoria a corto plazo consiste de un *circuito reverberante* (ver antes) que después de cierto tiempo de operación se *consolida* en memoria a largo plazo a través de cambios estructurales permanentes en el cerebro (es decir, alteraciones bioquímicas y neuronales).

Existe amplia evidencia de que se pueden observar cambios en el cerebro posteriores a la estimulación y aprendizaje. Por ejemplo, ratas criadas en un ambiente enriquecido (es decir, con “juguetes” novedosos que permiten exploración y actividad en su jaula), comparadas con ratas criadas en un ambiente empobrecido (es decir, luz tenue, jaula silenciosa) tienen un número de diferencias cerebrales; engrosamiento cortical, mejor irrigación sanguínea capilar, más células de la glía y más contenido proteínico (Rosenzweig y Bennet, 1996). Turner y Greenough (1985) informaron de aumentos en el tamaño de las densidades postsinápticas (que se cree reflejan el tamaño de la zona activa de la sinapsis) en los cerebros de ratas que habían pasado mayor tiempo en un ambiente complejo. Greenough, Juraska y Volkmar (1979), encontraron campos dendríticos de mayor tamaño en la corteza visual de animales expuestos a una serie de laberintos. En un ingenioso experimento, Chang y Greenough (1982) dividieron los hemisferios cerebrales de las ratas, cortando el cuerpo calloso, permitiendo que la información visual llegara únicamente a un hemisferio. Los resultados mostraron que los cambios en campos dendríticos sólo se observaron en el hemisferio que recibió la información visual enriquecida. Este experimento descartó la posibilidad de que los informes anteriores hubiesen sido a causa de aumentos en ejercicio u otro efecto irrelevante.

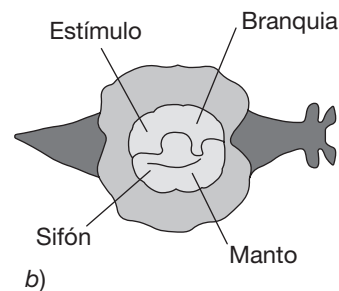
Por tanto, existen amplios cambios estructurales en el cerebro como resultado de la estimulación sensorial. También en los seres humanos, la estimulación continua del cerebro parece conducir a un aumento en el tamaño cerebral. Por ejemplo, se ha encontrado que el uso extenso de la facilidad cognoscitiva de mapeo espacial, encontrada en los taxistas de Londres, quienes reciben una amplia capacitación para aprenderse los nombres de calles/rutas de Londres, Reino Unido, tiene el efecto fisiológico de aumentar el tamaño del hipocampo (una estructura esencial involucrada en la memoria); además, las diferencias de tamaño se correlacionan con el número de años de experiencia (Maguire *et al.*, 2000).

***Aplysia californica*: la liebre de mar**

La ciencia de la plasticidad neuronal le debe mucho a la humilde liebre de mar, *Aplysia californica* (un invertebrado marino relacionado con la babosa común; figura 7.19). *Aplysia* ha sido la criatura preferida para el estudio de cambios neuronales en el aprendizaje por diversas razones: *a*) tiene un sistema nervioso central muy sencillo compuesto de cerca de 20 000 células; *b*) sus neuronas son de gran tamaño (hasta 1 mm de diámetro); *c*) existen pocas diferencias interindividuales en sus vías neuronales, y *d*) exhibe un reflejo innato de retracción de la branquia que se puede modificar en paradigmas de aprendizaje sencillo o asociativo. El trabajo más notable en plasticidad neuronal es el de Kandel (p. ej., 1991), por el cual recibió el Premio Nobel en 2000.



a)



b)

FIGURA 7.19

Fotografía y diagrama de *Aplysia californica* (un invertebrado marino relacionado con la babosa común), que es del tamaño de una mano humana *a*). Las partes corporales principales implicadas en los estudios experimentales del aprendizaje se ilustran en *b*). Tocar el sifón ocasiona que se retraiga la branquia. (Fotografía © Marty Snyderman Image Quest Marine.)

Se han estudiado la *habituación*, la *sensibilización* y el *condicionamiento pavloviano* con *Aplysia*. A continuación, se resumen las bases neuronales de estos tres tipos de aprendizaje.

Habituación

Cuando se toca su sifón, manto o branquia, *Aplysia* retrae su branquia de forma vigorosa. Pero al tocarlo en repetidas ocasiones (estimulación sensorial) el reflejo de retracción de la branquia se vuelve progresivamente menos vigoroso y, por último, desaparece. Esto es exactamente lo que se debería esperar a partir de la discusión de la habituación. En *Aplysia*, la habituación dura de 2 a 3 horas después de una sola sesión de habituación al estímulo.

Castellucci y Kandel (1974) midieron los potenciales postsinápticos excitatorios (PPSE) de una neurona motora durante la habituación. A medida que progresó la habituación, disminuyó la magnitud de los PPSE. Pero, ¿cómo ocurre este efecto? El hallazgo básico es que la habituación en *Aplysia* se asocia con una disminución en el número de potenciales de acción que se evocan en las neuronas motoras de la branquia con cada estimulación del sifón. Sin embargo, la sensibilidad de las neuronas motoras al transmisor liberado por las neuronas sensoriales no disminuye durante la habituación; así se concluye que la disminución progresiva en el número de potenciales de acción de las neuronas motoras es el resultado de una disminución en la liberación de los neurotransmisores de las neuronas sensoriales (figura 7.20).

¿Qué es lo que ocasiona que las neuronas sensoriales del sifón reduzcan la liberación de neurotransmisores? El número de potenciales de acción de la neurona sensorial no se

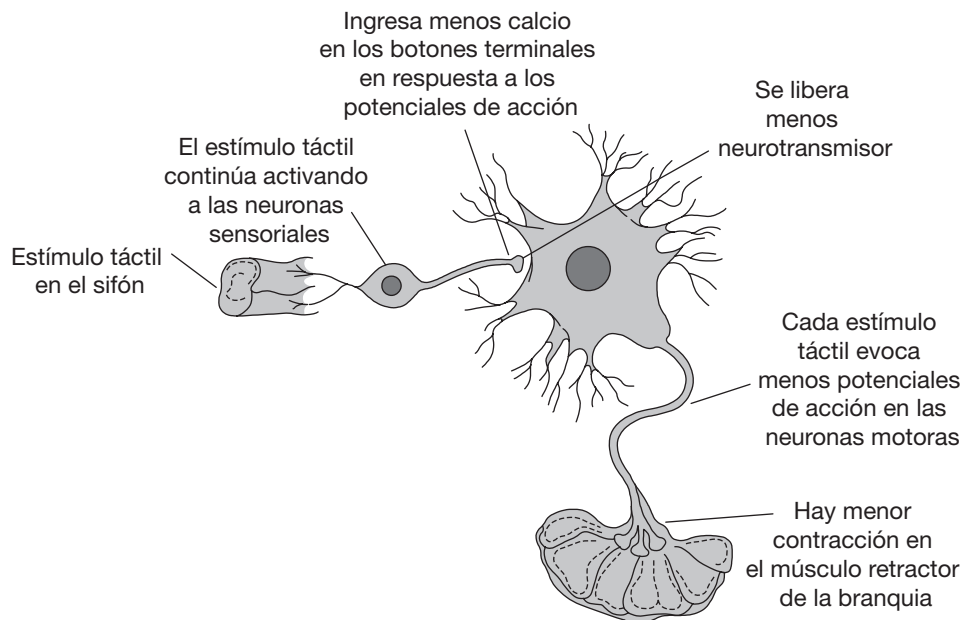


FIGURA 7.20

Proceso de habituación en *Aplysia*. Después de tocar el sifón de manera repetida, se habitúa la respuesta de retracción de la branquia. En esta forma de habituación, la neurona sensorial y la neurona motora permanecen activas (p. ej., si se les estimula de manera directa). La habituación ocurre debido a la disminución de la liberación de neurotransmisores en la sinapsis de las neuronas sensoriales-motoras (en sí el resultado de que ingrese menos calcio en el botón terminal de la neurona sensorial).

reduce con la habituación; lo que ocasiona la disminución en la cantidad de neurotransmisores liberados es que menos iones de calcio ingresan en el botón terminal y, por lo tanto, se activan menos vesículas (véase capítulo 4). Este modelo básico de habituación se ha ampliado a fin de explicar la *sensibilización* y el *condicionamiento pavloviano* (Hawkins y Kandel, 1984).

Sensibilización

En *Aplysia*, la sensibilización ocurre cuando un estímulo nocivo ocasiona que un reflejo relativamente débil de retracción de la branquia se fortalezca (en este contexto, “débil” se refiere a la fuerza del reflejo de retracción de la branquia en respuesta a tocar el sifón en comparación con un estímulo nocivo, p. ej., estimulación eléctrica). Este proceso implica un cambio en el mismo locus neuronal que la habituación, pero en la sensibilización hay una *intensificación* en la liberación de neurotransmisores por parte de las células sensoriales sobre sus células blanco. Un choque eléctrico a la cola ocasiona que las neuronas sensoriales aumenten la liberación de neurotransmisores hacia las neuronas motoras de la branquia. Ocurre un proceso de *facilitación sináptica*: las fibras sensoriales de la cola de *Aplysia* hacen sinapsis con el botón de las células sensoriales del sifón (figura 7.21). Así, cada vez que se toca el sifón, hay un aumento en el ingreso de iones de calcio y, por tanto, una mayor liberación de neurotransmisores.

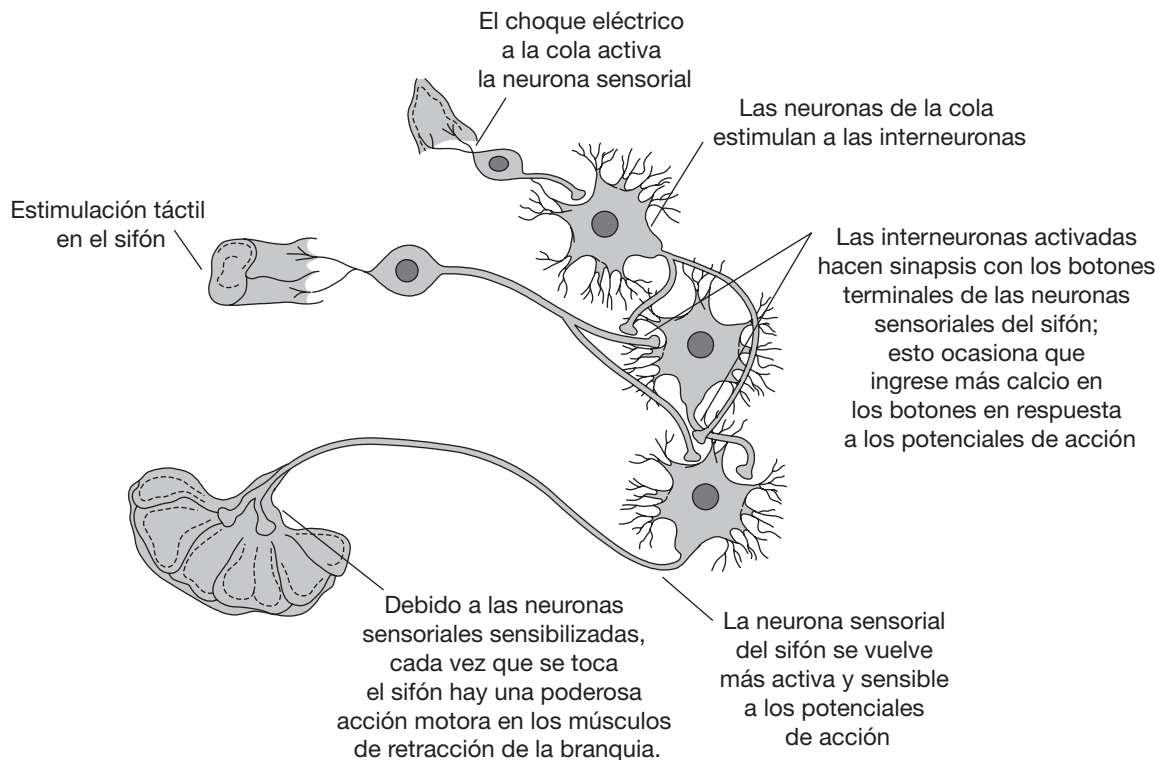


FIGURA 7.21

Proceso de sensibilización en *Aplysia*. En el caso de la sensibilización en *Aplysia*, sucede un proceso similar (aunque opuesto) al de la habituación. Un choque eléctrico a la cola activa las neuronas sensoriales de la misma, que entonces facilitan interneuronas que hacen sinapsis con los botones de las neuronas sensoriales del sifón, lo que ocasiona un aumento en el ingreso de calcio y, por tanto, la liberación de mayores cantidades de neurotransmisores de las neuronas sensoriales del sifón. El resultado es un aumento en los potenciales de acción en las neuronas motoras de la branquia y, por tanto, una mayor respuesta de retracción de la branquia cuando se toca el sifón.

Condicionamiento pavloviano

El aprendizaje asociativo se ha estudiado en *Aplysia*. Si tocar el sifón (EC), lo que produce un débil reflejo de retracción de la branquia, se *aparea* con un choque eléctrico a la cola (EI), entonces un toque ligero sobre el sifón (EC) empieza a evocar un poderoso reflejo de retracción de la branquia, similar al evocado por el choque eléctrico a la cola. En este momento, es probable que usted se esté preguntando en qué se diferencia este proceso del de la sensibilización. Difiere en cuanto al aspecto crucial que se sabe es importante en el condicionamiento pavloviano: *contigüidad temporal*.

Como consecuencia del apareamiento pavloviano entre el EC y el EI, ahora, cuando se estimula débilmente al sifón (es decir, se presenta el EC), se produce una mayor cantidad de neurotransmisores y se presenta un reflejo de retracción branquial más poderoso. Como en el caso de la sensibilización, una vez más se da un proceso de *facilitación presináptica*: la neurona sensorial (la *neurona presináptica*) se hace más eficiente, o se facilita, por medio de la activación de las interneuronas facilitadoras (figura 7.22).

Por tanto, la diferencia principal entre el condicionamiento pavloviano y la sensibilización es la coincidencia temporal de la actividad de las vías facilitadoras y facilitadas. A causa de esto, Kandel denomina al proceso *facilitación presináptica dependiente de la*

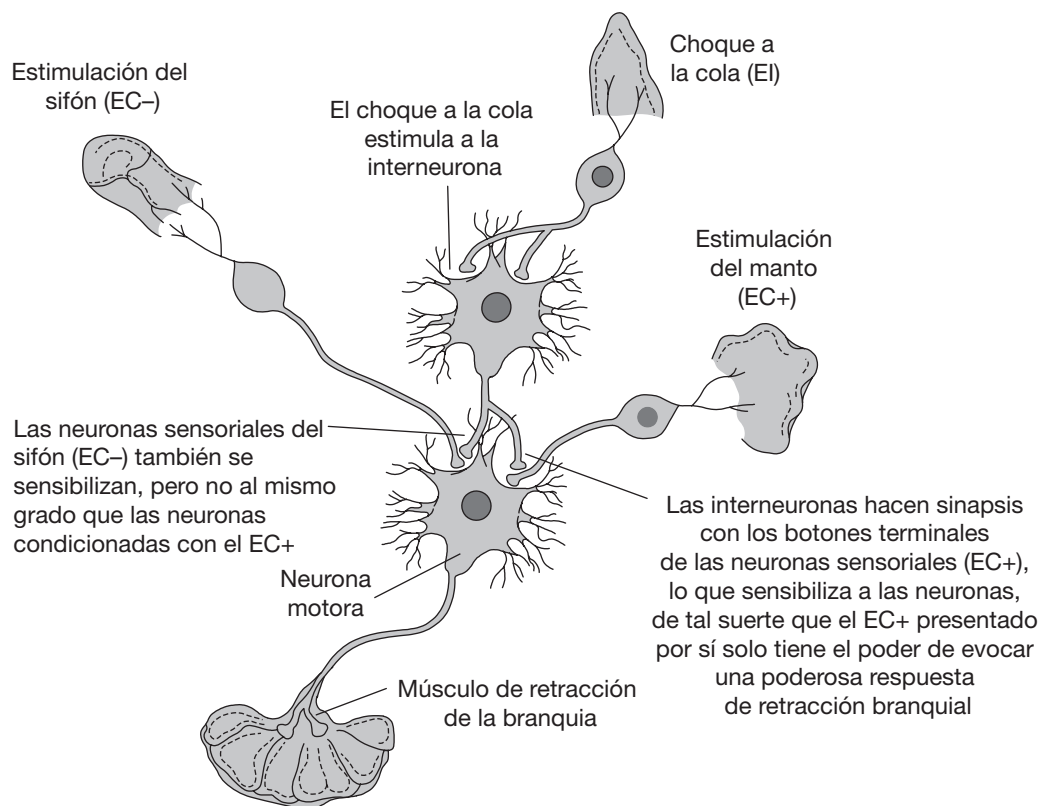


FIGURA 7.22

Proceso pavloviano en *Aplysia*. El condicionamiento pavloviano en *Aplysia* es una extensión del proceso de sensibilización. Primero, un choque en la cola (es decir, el estímulo incondicionado; EI) estimula a la neurona con la que hacen sinapsis las neuronas sensoriales de la cola, lo que ocasiona una liberación aumentada en los botones terminales de la interneurona. De manera general, este proceso sensibiliza a la neurona motora a la activación mediante estimulación al sifón (EC-); sin embargo, la estimulación del manto, que se aparea con el choque a la cola (es decir, EC+), tiene un efecto poderoso sobre los botones terminales de la neurona sensorial del manto, con la cual hace sinapsis la interneurona. Como resultado, el siguiente EC+ conduce a una liberación de mayores cantidades de neurotransmisores y, así, se observa la respuesta condicionada (RC).

actividad (esto se puede definir como la “intensificación de la transmisión sináptica cuya inducción depende de que la neurona presináptica se encuentre activa durante la entrada presináptica inductora de la intensificación”; (Pinel, 2000).

En la sensibilización, un choque a la cola actúa sobre las neuronas sensoriales del sifón para ocasionar una facilitación presináptica. En el condicionamiento pavloviano, la facilitación presináptica depende del apareamiento temporal entre la actividad de la vía del EC (sifón) y de la vía de actividad del EI (cola). La vía del EC se encuentra activa justo antes de la activación de la vía del EI, intensificando así la facilitación presináptica de la neurona sensorial del sifón (Hawkins y Kandel, 1984).

Parecería que los efectos del reforzamiento, proporcionado de manera contingente a una respuesta (aprendizaje instrumental), dependen de este proceso de *facilitación presináptica dependiente de la actividad*. En esta instancia específica, la facilitación provendría de los “centros de reforzamiento” del cerebro, que enviarían fibras a las vías que median el vínculo entre estímulos y respuestas. Por ejemplo, en un contexto experimental con humanos, es posible que este proceso consista de la entrega del reforzamiento (p. ej., dinero) a consecuencia de presionar un botón en un tablero de cómputo (la respuesta) cada vez que se presenta A (el estímulo). En términos generales, este proceso sustenta la afirmación de Hebb (1949) en cuanto a que “las células que disparan juntas, se conectan”.



PREGÚNTASE

¿Cuáles han sido las ventajas de estudiar a *Aplysia californica*?

Potenciación prolongada (PLP) y depresión prolongada (DLP)

Potenciación prolongada (PLP)

La *potenciación prolongada* (PLP), primero descrita en el trabajo seminal de Bliss y Lomo (1973) es un importante modelo experimental de aprendizaje y memoria a un nivel de análisis celular (Okulski, Hess y Kaczmarek, 2002). El estudio del hipocampo ha revelado mucho de lo que se sabe acerca de la PLP, aunque ésta se observa en las sinapsis de muchas estructuras cerebrales (p. ej. corteza prefrontal, corteza motora, corteza visual, tálamo y amígdala). La PLP representa cambios estructurales a largo plazo en las conexiones sinápticas que corresponden al aprendizaje y a la memoria; más precisamente, la *sinapsis de Hebb*, que comprende un aumento a largo plazo en la magnitud de los potenciales postsinápticos excitatorios.

La PLP consiste de al menos dos fases, cada una correspondiente a mecanismos moleculares distintos. Primero, la “fase inicial de la PLP” no implica la síntesis de proteínas, pero depende de la actividad neuronal; y segundo, la fase duradera, que se conserva durante 3 a 4 horas, denominada “fase tardía de la PLP”, depende de la síntesis de proteínas; esta fase de consolidación de la memoria se puede bloquear mediante fármacos que interfieren con la síntesis de proteínas (p. ej., *anisomicina*; véase Okulski, Hess y Kaczmarek, 2002).

Los detalles de la manera en que se induce y mide la PLP en el hipocampo se muestran en la figura 7.23. *a*) Un electrodo de estimulación se coloca entre los axones que se proyectan al giro dentado; *b*) se coloca un electrodo de registro dentro del giro dentado; *c*) se administra un pulso sencillo de estimulación eléctrica y entonces se registran los potenciales postsinápticos excitatorios resultantes (PPSE; véase capítulo 4) en el giro dentado; *c*) la magnitud del primer PPSE muestra el tamaño de las conexiones sinápticas antes de que ocurra la PLP; *e*) ahora, se induce la PLP mediante la estimulación de los axones con una descarga de aproximadamente 100 pulsos, administrados en el espacio

de unos cuantos segundos. Ahora, si se estimulan los axones que viajan al giro dentado por medio de un *solo* pulso eléctrico, se podrá ver que la descarga de los PPSE ahora es mayor de lo que era antes de la inducción de la PLP.

Este procedimiento se puede extender al aprendizaje asociativo (p. ej., Kelso y Brown, 1986). Aquí, una fuerte estimulación de la neurona (similar a un EI) se aparea con una estimulación más débil (similar a un EC). Después de un número suficiente de rápidas descargas del estímulo fuerte, el estímulo más débil adquiere la habilidad para activar a la neurona postsináptica (véase figura 7.24).

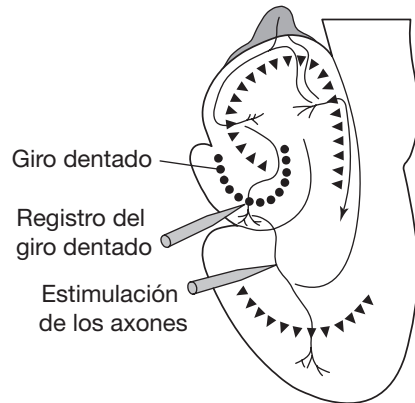


FIGURA 7.23

Hipocampo y electrodos. Los detalles procedimentales de la medición de la potenciación prolongada (PLP) dentro del hipocampo: a) un electrodo de estimulación activa a los axones que se proyectan al giro dentado; b) se coloca un electrodo de registro dentro del giro dentado; c) se emite un solo pulso de estimulación eléctrica y se registran los potenciales postsinápticos excitatorios resultantes en el giro dentado; d) la magnitud del primer PPSE muestra el tamaño de las conexiones sinápticas antes de que ocurra la PLP; y e) ahora se induce la PLP mediante la estimulación de los axones con una descarga de cerca de 100 pulsos, administrados dentro de un espacio de unos cuantos segundos.

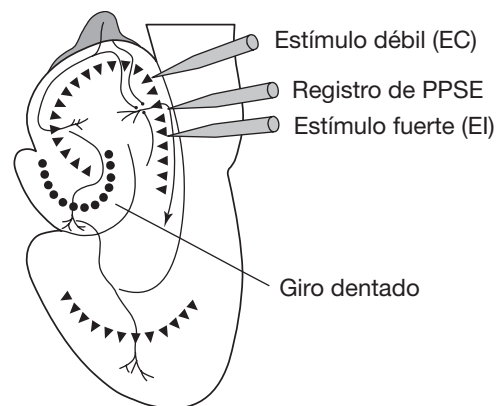


FIGURA 7.24

Representación esquemática de la PLP en el aprendizaje asociativo. El sencillo caso de la PLP se puede ampliar al aprendizaje asociativo; la fuerte estimulación eléctrica de la neurona (similar a un EI) se aparea con una estimulación más débil (similar a un EC), y después de un número suficiente de descargas rápidas del estímulo fuerte, el estímulo débil ahora adquiere la capacidad para activar a la neurona postsináptica de manera poderosa.

Por tanto, el proceso de aprendizaje y formación de memorias implica patrones de actividad neural que ocasionan alteraciones en la fortaleza de las conexiones sinápticas dentro del cerebro; la reactivación de estas conexiones alteradas constituye la experiencia de memoria para estos eventos (Martin y Morris, 2002). Es fácil ver la semejanza de este proceso con las redes neurales artificiales, que operan de forma similar: el entrenamiento conduce a conexiones más fuertes entre algunas neuronas y, por defecto, a conexiones relativamente más débiles entre otras. Si la serie de pulsos se administra de manera lenta, entonces no se da la PLP; de hecho, bajo estas condiciones, se puede observar el efecto contrario: la depresión prolongada (DLP).

Depresión prolongada (DLP)

Estimular a una neurona con bajas frecuencias puede conducir a una disminución en la fuerza sináptica, un efecto conocido como *depresión prolongada* (DLP); éste es un efecto opuesto a la PLP, pero sigue estando vinculado con el aprendizaje. La DLP se puede definir como una disminución en la excitabilidad de la membrana postsináptica a las entradas sinápticas, causada por la estimulación de los botones terminales presinápticos. Es posible que una de las funciones de la DLP sea romper la PLP. El cerebro tiene miles de millones de neuronas y, aunque éste es un número enorme, no es infinito. Se necesitan formar nuevos circuitos neurales y se necesitan debilitar aquellos circuitos viejos que han dejado de ser útiles. La DLP juega un papel esencial en esta reorganización neuronal.

Dudek y Bear (1992) estimularon las neuronas en el tejido del hipocampo con 900 pulsos, administrados a 1 a 50 Hz (es decir, ciclos por segundo). Las frecuencias por encima de los 10 Hz condujeron a una PLP, pero las frecuencias por debajo de los 10 Hz condujeron a una DLP. Se ha encontrado que la DLP sucede bajo una serie de condiciones. Por ejemplo, se observa una DLP cuando se activan las entradas sinápticas al mismo tiempo que la membrana sináptica está ya sea débilmente polarizada o bien hiperpolarizada. Dado que es más probable que una estimulación de alta frecuencia active la membrana postsináptica (por suma temporal), también es más probable que esto conduzca a una despolarización y, por tanto, incrementa las probabilidades de la activación conjunta de dos neuronas; es como si todas las neuronas en este circuito reverberante estuviesen “cantando con la misma partitura”.

Mecanismos de acción de la PLP y la DLP

¿Qué ocasiona el aumento en fuerza sináptica durante la PLP? Existe un número de posibilidades lógicas. Es posible que se produzcan: *a*) a nivel presináptico por el aumento en la liberación de neurotransmisores; *b*) a nivel postsináptico por el aumento en el número de moléculas receptoras; *c*) por la capacidad incrementada de los receptores para activar cambios en la permeabilidad de la membrana postsináptica; *d*) por un aumento en la comunicación entre la membrana postsináptica y el resto de la neurona; y *e*) por el aumento en el número de sinapsis, lo que implica alteraciones presinápticas y postsinápticas. Existe evidencia experimental que sustenta todas estas posibilidades (Carlson, 2000).

Las investigaciones se han centrado en la sensibilidad postsináptica. Experimentos han demostrado que el fortalecimiento sináptico ocurre cuando las moléculas del neurotransmisor se enlazan con los receptores postsinápticos localizados en la espina dendrítica que se encuentra en un estado de despolarización (figura 7.25). Por ejemplo, si las neuronas despolarizadas del hipocampo se ven estimuladas por otra neurona, entonces la conexión sináptica entre estas neuronas se fortalece (Kelso, Ganong y Brown, 1986). Es esencial que la despolarización de la neurona (emisora) ocurra *al mismo tiempo* que la despolarización de la neurona (receptora). Ésta es la naturaleza fundamental de la PLP:

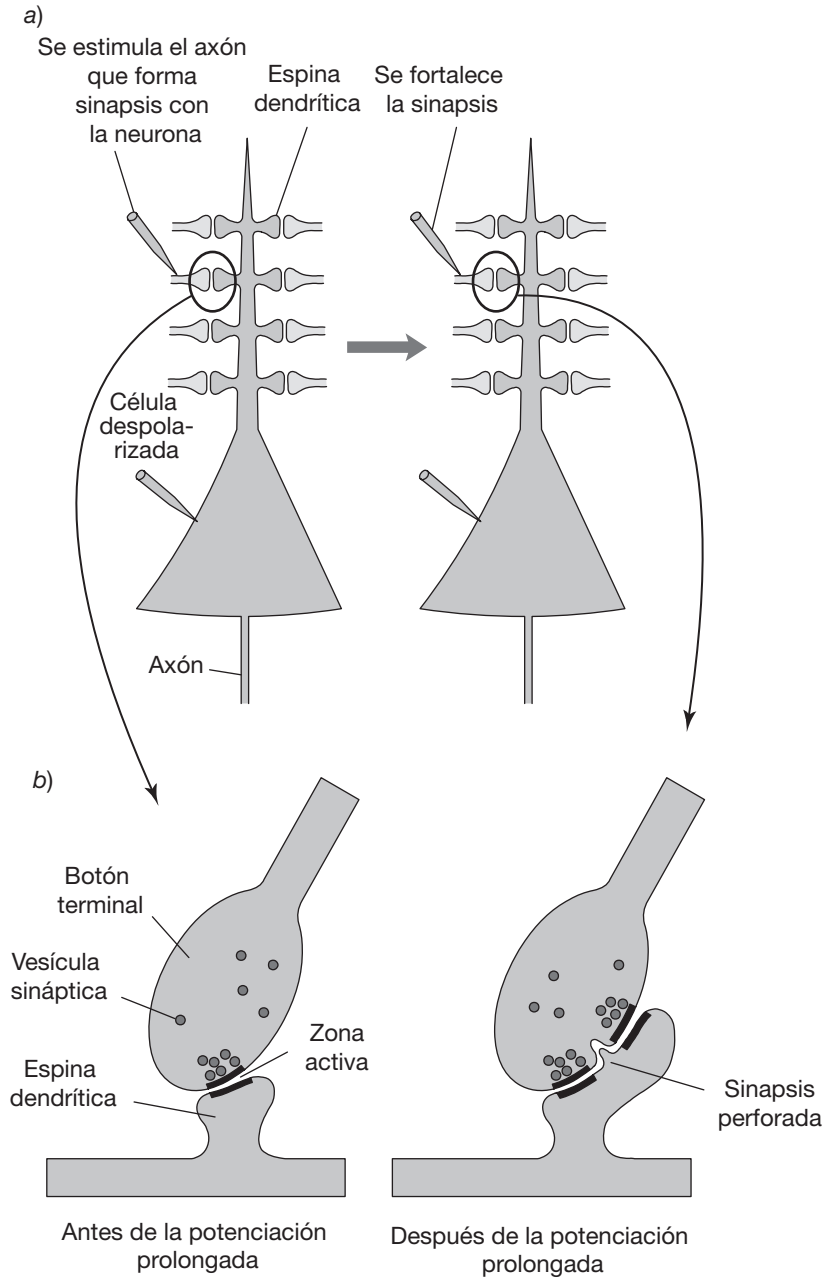


FIGURA 7.25

Fortalecimiento sináptico de las sinapsis (antes/después de la PLP). El fortalecimiento sináptico ocurre cuando las moléculas del neurotransmisor se enlazan con los receptores postsinápticos localizados en la espina dendrítica que se encuentra en un estado de despolarización. Es esencial que la despolarización de la neurona (emisora) ocurra *al mismo tiempo* que la despolarización de la neurona (receptora): esto es fundamental para la PLP a). La naturaleza de las alteraciones estructurales entre las conexiones sinápticas se muestra en b).

para repetir, las dendritas postsinápticas deben estar en un estado de despolarización a fin de que ocurran los cambios neuronales subyacentes para que se presente la PLP. En este momento, se debería señalar que esta despolarización dendrítica no es igual a la

despolarización del axón (el resultado de que se sumen todos los impulsos dendríticos en el cono axónico; véase capítulo 3).

Ahora, pasemos a la maquinaria molecular que subyace al fortalecimiento de las conexiones sinápticas (es decir, la *sinapsis de Hebb*).

Receptores NMDA

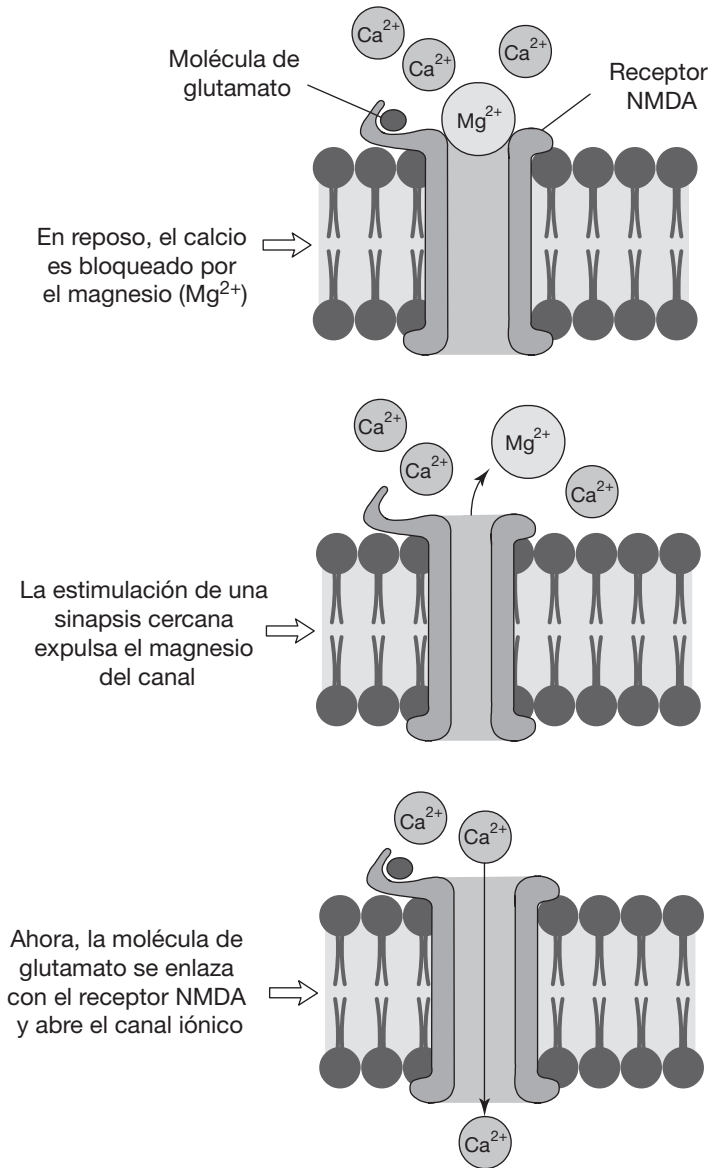
La PLP depende de ciertos cambios en las sinapsis de glutamato. Existen tres tipos principales de receptores de glutamato. El que nos ocupa es el *receptor glutamato NMDA*, que también puede estimularse por medio del químico NMDA (N-metil-D-aspartato); también existen otros receptores de glutamato (es decir, receptores no NMDA). En los receptores no NMDA, el glutamato es un neurotransmisor excitatorio que abre los canales iónicos para que ingrese sodio en la neurona, ocasionando, así, la despolarización de las dendritas. En los receptores NMDA, el glutamato no produce efectos excitatorios ni inhibitorios. La razón por esta falta de sensibilidad al glutamato es que los canales iónicos de la molécula de NMDA se encuentran bloqueados por iones de magnesio (Mg^{2+}), que no pasan a través del canal (figura 7.26).

La activación de los receptores NMDA requiere tanto de glutamato (o del químico NMDA), como de la eliminación de los iones de magnesio. La postura estándar es que la única manera para activar el receptor NMDA es activando los receptores de glutamato no NMDA cercanos en repetidas ocasiones, con lo que se despolariza la dendrita; sin embargo, ahora se sabe que la despolarización de la neurona no es suficiente para lograr el mismo fin. Esta despolarización repele los iones de magnesio (Mg^{2+} ; expulsados por fuerzas electrostáticas) y permite que el glutamato abra los canales NMDA, a través de los cuales entran tanto sodio como calcio. El ingreso del calcio induce la expresión de ciertos genes que de otro modo se encuentran inactivos; y estos genes producen proteínas que alteran la estructura de las dendritas y aumentan la sensibilidad futura de los receptores no NMDA activos (Kalat, 1998). Así, la PLP requiere de *eventos* conjuntos: *a*) la activación de la sinapsis, y *b*) la despolarización de la neurona postsináptica. Esto significa que el canal iónico controlado por el receptor NMDA es tanto un neurotransmisor como un canal dependiente del voltaje. Aunque no se conoce el mecanismo preciso de la PLP, las investigaciones muestran que, durante la PLP, la neurona postsináptica libera un *transmisor retrógrado* que viaja de la membrana postsináptica a la membrana presináptica (posiblemente, óxido nítrico); entonces, éste le señala a la neurona presináptica que libere más neurotransmisor.

Para resumir, cuando el glutamato estimula los receptores no NMDA, la despolarización resultante permite que el glutamato también estimule a los receptores NMDA cercanos; entonces, la estimulación de los receptores NMDA se retroalimenta para potenciar a los receptores no NMDA. Este potencial a corto plazo conduce a una PLP cuando existen cambios estructurales que acompañan estos efectos. El hallazgo de que el mantenimiento de la PLP no depende de los receptores NMDA sugiere la existencia de estos cambios estructurales subyacentes. Es posible que estos cambios estructurales afecten a los receptores no NMDA. La sustentación para este modelo NMDA proviene de estudios que muestran que, cuando los canales de estos receptores NMDA se bloquean por medio de fármacos, se anula el establecimiento de la PLP, pero las PLP existentes no se ven afectadas (Brown *et al.*, 1989).

Cambios estructurales sinápticos

A medida que se alargan la espina y el botón terminal de la dendrita, aparecen dos zonas activas (Hosokawa *et al.*, 1995). Estudios han mostrado que, a medida que se desarrolla

**FIGURA 7.26**

Mecanismos NMDA y no NMDA. El glutamato es un neurotransmisor excitatorio para los receptores no NMDA y abre canales iónicos para que ingrese sodio en la neurona, ocasionando, así, la despolarización de las dendritas. En los receptores NMDA, los canales iónicos de la molécula de NMDA se ven bloqueados por iones de magnesio (Mg^{2+}) que no pasan a través del canal. La activación de los receptores NMDA requiere tanto de glutamato como de la remoción de iones de magnesio por medio de la activación de los receptores de glutamato no NMDA cercanos.

la PLP, aumenta el número de estas características (“sinapsis perforadas”). Una PLP permanente parece involucrar un proceso adicional de *síntesis de proteínas*. Así, la PIP depende de la activación postsináptica de los receptores NMDA a través del ingreso de iones de calcio. Estos iones de calcio activan algunas enzimas especiales dependientes del calcio que se conocen como *proteínas cinasas*. Estas proteínas ponen en movimiento un proceso químico que ocasiona altas concentraciones de proteínas, que pueden provo-

car un engrosamiento postsináptico. Es posible que los cambios estructurales impliquen un crecimiento de las espinas dendríticas y su reorientación para que se encuentren en contacto más preciso con la membrana presináptica (Hosokawa *et al.*, 1995).

PLP y aprendizaje

Si una sinapsis débil se encuentra activa (en respuesta a un EC), esto no activa los receptores no NMDA postsinápticos de las neuronas motoras; sus dendritas no se despolarizan y, por lo tanto, no se presentan las condiciones necesarias para una PLP. Sin embargo, si la actividad de una sinapsis fuerte (p. ej., EI), también localizada en la neurona presináptica del EC, ocasiona que se dispare la neurona motora (RI), entonces la espina dendrítica despolariza a la membrana postsináptica lo suficiente como para que los iones de calcio ingresen en la membrana, permitiendo, así, que la sinapsis débil (EC) forme una conexión estructural con las neuronas del sistema motor: un vínculo asociativo. Martin y Morris (2002) proporcionan una reseña de la plasticidad neuronal en relación con la formación de aprendizaje y memoria.

PLP y fármacos para la memoria

Una comprensión de la PLP puede conducir a fármacos (“potenciadores cognoscitivos”) que puedan ayudar a personas con alteraciones de la memoria. La PLP depende del ingreso de iones de calcio a las neuronas postsinápticas; en la vejez, estos canales de calcio presentan “fugas”, ocasionando niveles de reposo de calcio más altos de lo normal dentro de las neuronas. Este exceso interfiere con el aprendizaje: se necesita una cantidad suficiente de calcio en el momento preciso (es decir, durante el aprendizaje), pero no en otros momentos. Las inyecciones de magnesio, que bloquea los receptores del glutamato NMDA, potencian el aprendizaje y la memoria en mamíferos más viejos. En el futuro, seguramente habrá fármacos disponibles que mejoren el aprendizaje y la memoria a fin de suavizar la disminución cognoscitiva asociada con la vejez.



PREGÚNTESE

¿Cuáles podrían ser las aplicaciones benéficas del conocimiento de los mecanismos neuronales del aprendizaje y la memoria?

Unificación de perspectivas de aprendizaje

Una reflexión interdisciplinaria de las perspectivas proporcionadas por las investigaciones conductuales, de redes neurales y de plasticidad neuronal nos proporciona una manera poderosa para considerar y comprender el aprendizaje. Por ejemplo, ha habido gran cantidad de polémica acerca de la naturaleza del condicionamiento pavloviano: ¿depende de la sustitución de estímulos o de la multiplicación de respuestas; y este tipo de aprendizaje depende de la existencia de una bien definida respuesta incondicionada? Un enfoque de red neural centra la atención en la *representación interna* o mapeo de entradas y salidas y a las complejas interconexiones entre unidades de procesamiento (neuronas), relacionadas por pesos. Esta perspectiva desvía nuestra atención del enfoque conductual en los fines estímulo respuesta del aprendizaje y nos centra en los estados internos de la mediación.

Una apreciación de la actividad neuronal involucrada en el aprendizaje que implica una facilitación sináptica dependiente de la actividad (ADPF), potenciación prolongada (PLP) y depresión prolongada (DLP), atrae nuestra atención a la maquinaria que se necesita para *instaurar* el aprendizaje en el cerebro. Así, lo que puede parecer un aprendizaje instrumental bien puede depender de la asociación pura (sin requerir de respuesta alguna; como se ve en el *precondicionamiento sensorial*) y puede no ser inmediatamente evidente en la conducta; de manera alterna, lo que bien puede parecer condicionamiento

pavloviano bien puede implicar un componente de reforzamiento, en el sentido instrumental del término. En ambos casos, la consideración de la ADPF y de las PLP/DLP (implicados en el aprendizaje asociativo) puede permitirnos, a nivel neuronal, verdaderamente distinguir entre los diferentes tipos de aprendizaje. Tal información es esencial para modelar estos procesos en redes neurales artificiales.

Seguramente, el futuro traerá una integración aún mayor entre experimentos conductuales, redes neurales y neurofisiología, todos dirigidos a una mejor comprensión del funcionamiento del cerebro humano y su poder incomparable para beneficiarse de la experiencia. Aunque aún hay problemas formidables a resolver, sin duda existen considerables beneficios científicos de esta reflexión conjunta entre el *sistema nervioso conceptual* y el *sistema nervioso central* en el aprendizaje.

Preguntas de aprendizaje

1. ¿Cuáles son las diferencias principales entre habituación, procedimientos de condicionamiento clásico y procedimientos de condicionamiento operantes?
2. ¿Por qué es tan influyente la explicación de Hebb acerca del aprendizaje y la memoria?
3. ¿Cuál es el valor científico de las redes neurales para la comprensión de cómo operan las neuronas reales?
4. ¿Qué revela la humilde *Aplysia californica* acerca de los procesos de las conexiones neuronales durante el aprendizaje?
5. ¿Qué papel desempeñan la “potenciación prolongada” y la “depresión prolongada” en la plasticidad neuronal?

Notas

- 1 Pinker (1997) proporciona el ejemplo de un estímulo imaginario que, de haber existido en nuestra historia evolutiva, en la actualidad nos aterrorizaría más allá del bien y del mal: ¡un árbol anticonceptivo (comer la hoja de dicho árbol lo dejaría estéril)! Nunca existió tal árbol y, en la actualidad, nuestras mentes no temen los dispositivos de anticoncepción; de hecho, tales dispositivos son más que bienvenidos; y, sin embargo, le tememos a lo irracional (es decir, estímulos que, en realidad, no tienen forma alguna de dañarnos hoy en día, p. ej., arañas caseras y la oscuridad). Dadas las tasas diferenciales de reproducción que resultan a causa del uso de anticonceptivos, algún día podríamos evolucionar un desagrado similar al que en la actualidad sí tenemos hacia las serpientes y las arañas.
- 2 Podríamos comparar la “disposición” a la exposición de una imagen sobre película fotográfica. Después de la exposición, la imagen está presente, aunque invisible; primero se debe revelar la película antes de que pueda verse la imagen. Es como si el temor a las serpientes se hubiese impreso sobre la película y un breve evento de aprendizaje fuera todo lo que se necesita para que las reacciones conductuales de temor se revelen por completo.

Lecturas adicionales

Ellis, R. & Humphreys, G. (1999). *Connectionist Psychology: A Text with Readings*. Hove: Psychology Press.

Kalat, J. W. (1998). *Biological Psychology*. London: Brooks/Cole.

Mackintosh, N. (1994). *Animal Learning and Cognition*. London: Academic Press.

Enfoques

En gran medida, los avances en los conocimientos científicos en neurociencias se han hecho posibles a causa de la innovación tecnológica. Este hecho no es más aparente que en la neurociencia cognoscitiva, que ha surgido gracias a las oportunidades de investigación que ha proporcionado la neuroimagenología. Las innovaciones tecnológicas que acompañan al Proyecto del Genoma Humano están teniendo un efecto similar sobre los estudios moleculares de los procesos psicológicos. A fin de comprender la psicología biológica es necesario tener una buena apreciación de las técnicas que se encuentran disponibles para los científicos.

La parte II tiene como meta proporcionar una amplia perspectiva general del rango de enfoques técnicos que se utilizan en la psicología biológica. En esta revisión, las cuestiones técnicas no se divorcian de las teóricas; por esta razón, se presentan los contextos teóricos en los que se emplean estas técnicas; y se revisan algunas de estas aplicaciones en las investigaciones actuales.

Al igual que en la parte I, los seis capítulos se encuentran organizados para su conveniencia y claridad. Sin embargo, en la actualidad, las investigaciones de vanguardia combinan distintas herramientas tecnológicas cada vez con mayor frecuencia. Por ejemplo, hoy en día es común ver enfoques genéticos, de neuroimagenología y neurofarmacológicos utilizados en un solo estudio. Es seguro que las investigaciones futuras en psicología biológica utilizarán una integración aún mayor de enfoques tecnológicos.

Estos capítulos también proporcionan un compendio del tipo de oportunidades profesionales disponibles para los estudiantes que aspiran al trabajo de investigación en psicología biológica; el rango de técnicas que se revisa es bastante exhaustivo y contiene todas las principales perspectivas. Por fortuna, en la actualidad existen muchos programas de postgrado de capacitación en estas técnicas, para aquellos que desean desarrollar carreras específicamente en investigación universitaria, ensayos clínicos farmacéuticos y en la industria biotecnológica. Por supuesto, el conocimiento de estas técnicas también es importante para aquellos que trabajen dentro de un esquema profesional-científico (p. ej., psicólogos clínicos).

El capítulo 8 (“Neuropsicología”) revisa algunos de los métodos clásicos y más novedosos utilizados en el intento de vincular la fisiología con la psicología. Se contrasta la neuropsicología clínica con la neuropsicología experimental, y se describe la naturaleza de las disociaciones sencillas y dobles. Se tratan las siguientes áreas específicas; lesiones cerebrales, deficiencias cognoscitivas (p. ej., afasia, agnosia y amnesia); especialización hemisférica; pacientes con cerebro escindido; estimulación magnética transcraneal (EMT, una nueva herramienta utilizada para lesionar la corteza humana de manera temporal); pruebas neuropsicológicas de funciones cerebrales, y tareas experimentales para medir funciones psicológicas específicas (p. ej., inhibición latente; véase capítulo 7).

El capítulo 9 (“Psicofisiología”) abarca un amplio rango de herramientas utilizadas para inferir funciones psicológicas a partir de registros corporales superficiales. Después de discutir cuestiones relacionadas con la medición (confiabilidad y validez), se definen un número de sistemas psicofisiológicos específicos: el sistema electrodérmico (de sudación); el sistema cardíaco (del corazón); electromiografía (EMG; actividad eléctrica de los músculos); el sistema ocular (movimiento de los ojos), y, por último, medición de respuestas inmunológicas. Durante la discusión de estos sistemas, se dan ejemplos que incluyen: condicionamiento clásico; medición de expresiones faciales; detección de verdades y mentiras; medición de reactividad emocional, así como deficiencias en el procesamiento de la información que se observan en los padecimientos psicopatológicos (p. ej., esquizofrenia).

El capítulo 10 (“Neuroimagenología”) incluye una discusión de las mediciones electrofisiológicas (EEG y PRE) que se toman mediante el cuero cabelludo, técnicas que abarcan psicofisiología y neuroimagenología propiamente dichas, y los diversos tipos de técnicas neuroimagenológicas disponibles: magnetoencefalogramas, que miden los campos magnéticos a partir del cuero cabelludo; tomografía axial computarizada (TAC), que proporciona una radiografía del cerebro; tomografía por emisión de positrones (TEP), que mide la actividad metabólica del cerebro; imágenes de resonancia magnética (IRM), que proporcionan imágenes anatómicas extremadamente detalladas del cerebro y que muestran las áreas de activación durante el desempeño de tareas psicológicas. También se resumen otros tipos de técnicas neuroimagenológicas. Se discuten tanto cuestiones de investigación como problemas de interpretación.

El capítulo 11 (“Neurofisiología”) examina el rango de técnicas directas (invasivas) que se utilizan en la investigación experimental con animales y, en ocasiones, con seres humanos para propósitos clínicos. Estas técnicas incluyen: técnicas de registro y estimulación (química y eléctrica); técnicas de rastreo; intervenciones terapéuticas en seres humanos (incluyendo lesiones y estimulación eléctrica), y los procedimientos utilizados en cirugía cerebral (procedimientos estereotáxicos), así como aquellos utilizados en el análisis del tejido cerebral. Finalmente, se realiza un esbozo de la tecnología de células madre y se discute su potencial para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas (p. ej., enfermedad de Parkinson); y se hace una revisión del emocionante desarrollo de prótesis cerebrales para reemplazar los sistemas neuronales dañados en el cerebro humano.

El capítulo 12 (“Psicofarmacología”) se relaciona con el capítulo 4 (“Neuronas y neurotransmisión”) en el esbozo de las técnicas utilizadas para comprender el modo de acción de los neurotransmisores y de los fármacos sobre el sistema nervioso central. Se abordan distintos tipos de investigación psicofarmacológica; se describe el proceso del descubrimiento y desarrollo de fármacos, enfocándose en los ensayos clínicos con seres humanos; se esboza la forma en que el cuerpo maneja los fármacos (farmacocinética) y la manera en que éstos ejercen sus efectos (farmacodinámica); además, se presenta la importancia de la consideración de diferencias genéticas en las reacciones a los fármacos (es decir, psicofarmacogenética), incluyendo las emergentes inquietudes éticas en esta área de la investigación.

El capítulo 13 (“Psicogenómica”) explora las implicaciones del Proyecto del Genoma Humano para la psicología biológica, y describe los procedimientos utilizados en la genética cuantitativa (estadística), que intenta separar las variaciones fenotípicas en componentes genéticos y no genéticos (ambientales), utilizando estudios con gemelos y de adopción, y la genética cualitativa (molecular), que se enfoca en la expresión del ADN para producir los polipéptidos y proteínas que componen nuestros cuerpos. Se discute la definición de la heredabilidad y sus malos entendidos; se delinear los efectos gen-gen y las correlaciones gen-ambiente, como también el análisis de las influencias ambientales por medio del uso de metodologías genéticas estadísticas. Por último, se discuten las formas en que ambas metodologías genéticas, cuantitativas y cualitativas, se están utilizando para descubrir las bases genéticas de la conducta, tanto normal como anormal.

Principios y procedimientos éticos

En este punto es apropiado resumir algunas de las cuestiones éticas generales que se relacionan con la investigación en psicología; se plantearán cuestiones más específicas en los capítulos subsiguientes. La British Psychological Society (BPS; Sociedad Psicológica Británica) y la American Psychological Association (APA; Asociación Psicológica Estadounidense), junto con la mayoría de los demás cuerpos científicos que regulan la investigación psicológica, requieren que la investigación con animales humanos y no humanos se lleve a cabo de manera ética.¹ En el caso de estudios que involucran participantes humanos, es usual que la investigación se considere por un comité local de ética, quienes toman en cuenta cualquier cuestión ética implicada en la investigación (por lo general, el comité de ética consiste de científicos, abogados y otros profesionales; lo mismo puede decirse de la investigación que utiliza animales; véase el capítulo 11). En el caso de pacientes hospitalizados, así como niños y otros grupos vulnerables de personas (p. ej., adultos con incapacidades para el aprendizaje), todos los estudios deben recibir aprobación por parte del comité de ética local; pero en el caso de experimentos no contenciosos en departamentos de enseñanza universitaria, en ocasiones las cuestiones éticas son responsabilidad del investigador en jefe, quien supervisa el trabajo de los miembros subordinados del personal y de los estudiantes.

Existe un número de cuestiones éticas básicas e importantes que deben cumplirse: *a)* explicar por completo los procedimientos y probables consecuencias antes de obtener el consentimiento informado del participante; *b)* garantizar la confidencialidad de los datos; *c)* que el investigador se comporte de manera profesional y apropiada; *d)* evitar el engaño innecesario y, en caso de que sea indispensable, garantizar que se advierta de antemano al participante que existe información que no se le está proporcionando, pero que todo se le explicará al finalizar el experimento (momento en el cual es posible que al participante se le dé la oportunidad de retirar sus datos para uso posterior); *e)* presentación de un informe completo, preciso y adecuado al final de la sesión para garantizar que el participante se sienta tranquilo y que entienda lo que le sucedió; *f)* explicar cualquier riesgo o efecto adverso potencial por adelantado (bajo estas circunstancias, es común que se permita al participante dar fin al experimento durante cualquier etapa sin penalización alguna), y *g)* no se debería estimular económicamente a los participantes a tomar parte en experimentos que puedan tener un resultado adverso (p. ej., en un estudio psicofarmacológico). La importancia primordial es garantizar que el participante sepa lo suficiente para hacer una elección informada en cuanto a su participación. Las pautas éticas no deberían detener las buenas investigaciones; pero sí deberían promover las

buenas prácticas. Con frecuencia, se pueden sobrellevar los obstáculos éticos por medio de rediseñar el experimento o utilizando distintas mediciones o procedimientos.

En cada uno de los capítulos de la parte II existe un conjunto específico de problemas éticos y, acordes a ellos, soluciones distintas. Por ejemplo, a los participantes en un estudio genético a gran escala (capítulo 13, “Psicogenómica”) se les debería informar que se utilizará su ADN; después de todo, sigue siendo su ADN y, por tanto, se debería obtener su permiso para utilizarlo; los participantes a quienes se les administra un fármaco se les debería informar por completo de los posibles efectos secundarios adversos (capítulo 12: “Psicofarmacología”); a los pacientes neurológicos se les debería informar si sus datos se habrán de utilizar en algún estudio y no únicamente para su propia evaluación clínica (capítulo 8: “Neuropsicología”); a los pacientes se les debería advertir acerca de la naturaleza desagradable de las diapositivas utilizadas en un experimento de modulación de sobresalto afectivo (capítulo 9: “Psicofisiología”); se debería advertir a los pacientes y voluntarios de los posibles (aunque remotos) peligros del marcaje radiactivo utilizado en algunos procedimientos de neuroimagenología (capítulo 10: “Neuroimagenología”); y se debe llegar a un consenso en cuanto a lo idóneo de conducir un experimento animal invasivo para tratar un problema científico específico (capítulo 11: “Neurofisiología”). Cada problema ético se debería considerar con sumo cuidado antes que se permita que procedan los experimentos: la decisión final debe ponderar los beneficios probables de la investigación contra el daño probable (o posible) que se haga a los participantes de la investigación.

El Nuffield Council on Bioethics (Consejo Nuffield de Bioética) considera las cuestiones éticas que surgen de los desarrollos en medicina y biología.² Sus informes abarcan muchas de las cuestiones éticas pertinentes al tipo de investigación que se resume en la presente obra; selección genética, genética en psiquiatría, terapia de células madre, genética de la conducta humana y cuestiones éticas que han surgido de la farmacogenética (es decir, el uso de estrategias genéticas durante investigaciones de desarrollo de fármacos).

Notas

- 1 Las pautas éticas de la BPS se pueden encontrar en: www.bps.org.uk; las pautas de la APA en: www.apa.org
- 2 Acuda a www.nuffieldbioethics.org

Neuropsicología

OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

El lector podrá:

1. Describir las principales fuentes de daño cerebral y los déficit cognoscitivos asociados.
2. Explicar el procedimiento de “cerebro escindido” y lo que nos indica acerca de la especialización del cerebro.
3. Discutir las bases fundamentos de la evaluación neuropsicológica y resumir las principales pruebas.
4. Describir el uso de la estimulación magnética transcraneal (EMT) para inducir “lesiones” experimentales.
5. Explicar lo que se quiere decir con disociaciones sencillas y dobles y por qué son importantes.

La neuropsicología trata la relación entre las estructuras y procesos fisiológicos y las funciones psicológicas. Ésta es una definición amplia y comprende la mayoría de las áreas de la psicología biológica que involucran las relaciones estructura-función, incluyendo aquéllas que tienen que ver con animales no humanos. El capítulo se enfoca en una parte importante de la neuropsicología, a conocer el estudio clínico de la estructura y la función: la *neuropsicología clínica*. Sin embargo, en el presente capítulo también se incluyen los enfoques puramente experimentales que se están utilizando en la actualidad para identificar las relaciones estructura-función: la *neuropsicología experimental*. (En otros capítulos se incluyen otros enfoques de investigación tales como la neuroimagenología y la neurofisiología, que están bajo una definición más amplia de neuropsicología.) Se hace amplio uso de estas técnicas neuropsicológicas en la parte III (“Aplicaciones”), donde se dan ejemplos adicionales de la manera en que se utilizan para obtener conocimientos acerca de un rango de conductas normales y anormales.

Tradicionalmente, el estudio de la estructura cerebral y las funciones psicológicas han dependido de las deficiencias congénitas, accidentes, embolias, etc. Este tipo de estudio ha sido enormemente exitoso, aunque problemático, conduciéndose, entre otras cosas, al descubrimiento de las áreas del habla (lenguaje) dentro del cerebro. No fue sino hasta la novedosa estimulación eléctrica de la corteza, que Wilder Penfield realizó con pacientes despiertos, que se pudo adaptar un enfoque más directo para el mapeo de las funciones cerebrales (véase capítulo 3). Hasta hace poco, hubiera resultado cierta la afirmación de que la estimulación eléctrica de los cerebros de voluntarios normales de psicología no era ni posible ni deseable, pero en la actualidad las cosas han cambiado: ahora existen técnicas que temporalmente pueden activar o inhibir la actividad cerebral para el estudio de las funciones cognoscitivas (p. ej., la estimulación magnética transcraneal; EMT).

Este capítulo resume parte de la literatura más antigua, que revela fascinantes descubrimientos en cuanto a las bases neurofisiológicas de las funciones psicológicas (p. ej., pacientes con “cerebro escindido”); también se examinan algunas tecnologías emergentes que están abriendo nuevas y emocionantes perspectivas a los problemas neuropsicológicos en individuos experimentales (es decir, normales). La primera mitad del capítulo se centra en los cambios en estructura y procesamiento del cerebro, mientras que la segunda mitad se enfoca en la medición de las funciones psicológicas utilizadas en la neuropsicología clínica y experimental.

Lesiones cerebrales

Históricamente, la neuropsicología ha tenido que depender de las lesiones cerebrales para revelar patrones de déficit cognoscitivo que pudieran dar pistas en cuanto a la asociación entre regiones cerebrales y desempeño psicológico. Tal daño cerebral proviene de una variedad de orígenes (Wilson, 1999):

1. Traumatismo craneoencefálico originado por accidentes automovilísticos, caídas, accidentes o proyectiles militares/disparos de armas de fuego.
2. Accidente vascular cerebral (accidente cerebrovascular o choque).
3. Infecciones virales del cerebro (p. ej., encefalitis).
4. Daño cerebral por hipoxia (deficiencia de oxígeno) después de un infarto al miocardio (ataque cardíaco), por envenenamiento de monóxido de carbono (p. ej., intentos de suicidio) o por accidentes con anestésicos.
5. Síndrome de Wernicke-Korsakoff provocado por alcoholismo o inadecuada nutrición.
6. Tumores cerebrales (incluyendo daños inevitables durante la operación quirúrgica para la extracción de dichos tumores).
7. Enfermedades degenerativas (p. ej., enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington).
8. Intervenciones quirúrgicas que lesionan partes del cerebro deliberadamente a fin de controlar neuropatologías tales como epilepsia (p. ej., seccionar el cuerpo calloso para evitar que las descargas eléctricas viajen de un hemisferio al otro; véase estudios de “cerebro escindido” más adelante).

Wilson (1999) proporciona una descripción detallada de estos casos de daño neuropsicológico, ilustra el uso de las pruebas neuropsicológicas (véase adelante) y proporciona estudios de caso ilustrativos.

Por razones prácticas y éticas evidentes, no es posible lesionar el cerebro de voluntarios humanos de manera experimental (aunque en la actualidad es posible estimular la corteza de manera eléctrica por medio del uso de la estimulación magnética transcraneal, EMT); y, necesariamente, la investigación experimental que involucra técnicas de lesión cerebral ha dependido de los animales no humanos (capítulo 11).

La investigación que depende del daño cerebral accidental o deliberado (como en el caso de traumatismos en el campo de batalla) presenta un número de problemas. Primero, es poco probable que la lesión se localice en una estructura específica del cerebro; segundo, el acto mismo de sufrir lesiones graves con toda seguridad implica una serie de efectos psicológicos independientes de la lesión (p. ej., depresión y enojo/agresión); y tercero, hasta hace poco no era posible evaluar la naturaleza del daño sino hasta después de la muerte, que podría haber acontecido hasta años después del trauma inicial (durante este tiempo, la reorganización y plasticidad neuronal podrían haber alterado el cerebro). Ahora, por supuesto, es de lo más común realizar un examen estructural del cerebro para aislar la región dañada (véase el capítulo 11), pero los primeros dos problemas aún complican la interpretación.

Daño cerebral accidental

Cada año, muchas personas, miles, sufren daños cerebrales a causa de una diversidad de accidentes, desde caídas donde se golpean la cabeza con objetos duros y accidentes de tránsito, hasta ingestión de sustancias tóxicas (y no accidentes, como ataques físicos).

Un caso muy peculiar: Phineas Gage

Uno de los casos más famosos de daño cerebral accidental tiene que ver con un capataz de construcción de 25 años de edad que se encontraba trabajando para el ferrocarril en Vermont, Estados Unidos. En septiembre de 1848, Phineas Gage estaba cargando explosivos con un hierro apisonador (1 metro de largo, 3 cm de diámetro a un extremo, estrechándose a 0.60 cm al otro extremo, con un peso de cerca de 6 kg) a fin de volar unas rocas: el hierro que estaba utilizando para empacar los explosivos hizo que se detonaran y la explosión mandó el hierro a través de su mejilla izquierda, pasando por su lóbulo frontal izquierdo y saliendo por la parte superior de su cabeza, enviándolo, finalmente, a unos 25 metros de distancia (figura 8.1). De hecho, aunque la explosión lo derribó, pasado un corto tiempo, pudo caminar y hablar (¡aparentemente para preguntarle al médico si podía regresar a trabajar!). Increíblemente, sobrevivió al accidente. Como lo señaló el *Boston Post* (14 de septiembre, 1848), al día siguiente, “La circunstancia más singular conectada con esta triste situación es que, a las dos en punto de la tarde, se encontraba vivo y en plena posesión de sus facultades y libre de dolor.” Diez semanas después del accidente, Phineas se encontraba en casa recuperándose.

A mediados de 1849, Phineas regresó a trabajar. Sin embargo, sus familiares, amigos y colegas notaron un cambio en su personalidad: antes del traumatismo, era sensible, inteligente y respetuoso, el capataz más eficiente de la constructora; ahora era maleducado, grosero, impaciente, incapaz de decidirse en cuanto a cualquier plan en el futuro y desconsiderado hacia sus compañeros de trabajo; debido a su conducta, sus empleadores no lo recontrataron. Vivió hasta 1860; y en 1867 se exhumó su cuerpo y se retiró el cráneo (Macmillan, 2000a, b). Este fue uno de los primeros casos que mostró que el daño al lóbulo frontal puede conducir a conductas desinhibidas, impulsivas e imprudentes; el

FIGURA 8.1

Cráneo y hierro de Phineas Gage. El camino del hierro apisonador (barreta) entrando por la mejilla de Gage y saliendo por la región ventromedial de los lóbulos frontales. (Ilustración del *Massachusetts Medical Journal*, 1868).



daño parece haberse localizado en la región ventromedial de los lóbulos frontales a ambos lados (Damasio *et al.*, 1994); las áreas motoras y del habla no se vieron afectadas.

Este caso presenta varias características notables. Primero, fue el primer caso que señaló la relación entre el daño cerebral sufrido de los lóbulos frontales y la personalidad y, en general, uno de los mejores ejemplos de la relación entre el cerebro y la conducta. Segundo, también influyó en el desarrollo de la cirugía cerebral: la lesión de Gage sugirió que las funciones psicológicas están localizadas (en 1885 se realizó la primera cirugía para extirpar un tumor cerebral). En 1894, se llevó a cabo la primera *psicocirugía* (es decir, la desconexión o remoción de tejido cerebral para mitigar síntomas psicológicos/psiquiátricos): más adelante, el paciente informó falta de claridad en su pensamiento, actividad mental perezosa y lenta en general, e incapacidad para expresar sus ideas con claridad. Los cirujanos se refirieron específicamente al “caso estadounidense de la barreta” (es decir, a Gage), lo que proporcionó las bases teóricas para la colección de casos posteriores que mostraban síntomas relacionados con el daño a áreas específicas del cerebro.

Los síntomas psicológicos se utilizaron por muchos años como señal diagnóstica de tumores cerebrales. Con frecuencia, los cirujanos extirpaban el lóbulo completo, ya que el tumor no se diferenciaba lo suficiente del tejido circundante. Este procedimiento condujo al descubrimiento adicional de que a menudo se manifestaban pocos efectos en la conducta de los pacientes. Tales observaciones promovieron el punto de vista de que se podían utilizar las lesiones frontales para mitigar síntomas psicológicos/psiquiátricos.

Phineas Gage es notable porque su trauma fue anatómicamente extenso, pero provocó deficiencias cognoscitivas relativamente menores (sin embargo, su vida emocional se alteró de manera enorme). No obstante, en la mayoría de los casos de traumatismo craneoencefálico se presentan consecuencias cognoscitivas importantes.



PREGÚNTASE

¿Cuáles son las limitaciones principales de inferir relaciones estructura-función a partir de casos clínicos neuropsicológicos?

Deficiencias cognoscitivas

La neuropsicología clínica tradicional ha identificado un número de deficiencias específicas que muestran una alta especificidad de deterioros cognoscitivos.

1. *Afasia*: daño cerebral que ocasiona un déficit de comunicación que va desde la incapacidad para construir una oración (afasia de Broca) hasta una incapacidad para comprender el habla (afasia de Wernicke).
2. *Negligencia visual*: este tipo de daño ocasiona que se ignore la información proveniente de uno de los hemisferios (es posible que estos pacientes no se percaten de una mitad de su ambiente visual).
3. *Agnosia*: esta deficiencia consiste en la incapacidad del paciente para reconocer objetos familiares.
4. *Amnesia*: este déficit de memoria puede afectar el recuerdo de los eventos anteriores al daño cerebral (*amnesia retrógrada*) o después del daño (*amnesia anterógrada*).

Agnosia visual

La agnosia (“desconocimiento”) visual se refiere a la incapacidad para percibir o identificar objetos comunes (p. ej., una silla) aun cuando se pueden detectar los detalles y los pacientes pueden dibujar los objetos (Humphreys y Riddoch, 1987). Existen variaciones de este padecimiento.

La *prospagnosia* es la incapacidad para reconocer caras específicas (*prosopon* significa cara): tales pacientes no pueden indicar a quién pertenece la cara (incluso la de un familiar cercano; pueden recordar a estas personas e identificarlas a partir de información adicional como el sonido de su voz). Este trastorno ha conducido a la hipótesis de que el reconocimiento facial se encuentra mediado por circuitos especiales dentro del cerebro dedicados al análisis específico de rasgos faciales; desde una perspectiva darwinista, esta adaptación sería de especial importancia para mantener en la memoria a los miembros cooperativos y tramposos de la propia especie (capítulo 2).

Ha habido casos de pacientes que han experimentado la pérdida de la sensación de color de un lado de su campo visual. Al momento de realizarse la necropsia, se ha encontrado que estos pacientes presentaban lesiones discretas en el lóbulo occipital fuera de la corteza visual primaria, área implicada en la percepción del color (Zeki, 1993). Tales casos señalan el alto grado de especialización cortical.

Visión ciega

La *visión ciega* es un padecimiento particularmente fascinante y consiste en que los pacientes informan estar ciegos (a nivel conciente), pero presentan evidencia de la capacidad para utilizar información visual: es decir, cuando se les presentan pruebas de desempeño obtienen puntuaciones superiores que el azar, indicando que se está procesando la información visual. Es posible que este desempeño visual inafectado en los pacientes con visión ciega se deba a aquellas neuronas que pasan del *núcleo geniculado lateral* (NGL) hacia las regiones corticales distintas a la corteza visual, por ejemplo, al *colículo superior* (Zeki, 1993; véase el capítulo 5).

En el caso de D.B.² (Weiskrantz, 1986), en 1973 se sometió a cirugía para eliminar tejido anormal en su corteza visual derecha que le estaba ocasionando dolores de cabeza intensos. Esto lo dejó ciego en su campo visual izquierdo. Sin embargo, D.B., retuvo la

capacidad para localizar objetos con una precisión mucho mayor que el azar. Así entonces, aunque subjetivamente estaba ciego, sí poseía cierto procesamiento visual residual que facilitaba su desempeño.

En otro caso, en 1988, D.F., sufrió envenenamiento por monóxido de carbono, que dañó regiones de la corteza preestriada. Esto interrumpió el procesamiento visual de la corriente ventral (“qué”) pero no el procesamiento de la corriente dorsal (“dónde”) (véase el capítulo 5). D.F., estaba impedido para identificar los objetos geométricos, pero podía tomar acciones con base en estos objetos.

Ya desde la década de 1930, se sabía que la extirpación de la corteza visual no inhabilitaba el desempeño dependiente del procesamiento de la luz. Por ejemplo, monos a quienes se les extirpó la corteza estriada bilateral quedaron “ciegos”, pero aún podían adquirir una respuesta de parpadeo condicionada de manera clásica (misma que depende del procesamiento de un EC luminoso); y también podían mostrar esta respuesta condicionada aun si el proceso de condicionamiento había sucedido antes de la lesión (Weiskrantz, 2003). Así, la corteza visual no es necesaria para el procesamiento de la luz pero, por supuesto, sí lo es para la extracción de rasgos visuales. También parece tener importancia para el estado subjetivo de conciencia.

Negligencia visual

Como lo discute Wilson (1999), la negligencia visual es un padecimiento neuropsicológico en el que el paciente ignora un lado de su cuerpo, como si no estuviera ahí. Esta negligencia unilateral (es decir, de un solo lado) se asocia comúnmente (en cerca del 40 por ciento de los pacientes) con embolias del hemisferio derecho; los síntomas son heterogéneos y a menudo de corta duración. (Las embolias del hemisferio izquierdo se asocian con menor frecuencia a una negligencia unilateral y, aun cuando sí sucede, es menos grave.) Los pacientes con este padecimiento no informan, no responden ni se orientan hacia los objetos que se encuentran en el espacio contralateral a la lesión cerebral; se comportan como si un lado del espacio hubiera perdido importancia. A causa de esto, es posible que choquen con objetos, ignoren los alimentos que se encuentran en uno de los lados del plato y que se ocupen sólo de uno de los lados de su cuerpo (p. ej., al lavarse). La evaluación neuropsicológica se lleva a cabo mediante pruebas de lectura, escritura y dibujo.

Caso clínico: Dolly

Esta deficiencia neuropsicológica se ilustra mediante el caso de una mujer de 62 años de edad, Dolly, quien se despertó una mañana para descubrir que su brazo y pierna izquierdos parecían no estar funcionando, además de que no podía entender las manecillas y números de su reloj despertador (Wilson, 1999). Una tomografía axial computarizada (TAC; véase capítulo 10) confirmó que Dolly había sufrido una embolia durante la noche y se diagnosticó que, entre otras cosas, presentaba una “negligencia unilateral” del lado izquierdo de su cuerpo. Su inatención izquierda era notable: por ejemplo, se sentaba al extremo derecho de la mesa; al pararse, daba vuelta hacia la derecha para salir de la habitación a pesar de que la puerta de salida se encontraba a la izquierda; y con frecuencia juzgaba mal distancias, en especial al entrar o abandonar habitaciones, cuando se golpeaba con el marco izquierdo de la puerta. Dolly tenía una mala comprensión en cuanto a sus problemas y parecía poco preocupada acerca de las dificultades que representaban, casi como si el lado izquierdo de su cuerpo no existiera; sólo podríamos apreciar esta situación si por un momento nos imagináramos que, de hecho, tenemos tres brazos y piernas y que nos hemos olvidado de los terceros. Al pedirle que dibujara un reloj, Dolly elaboró el dibujo que se muestra en la figura 8.2.

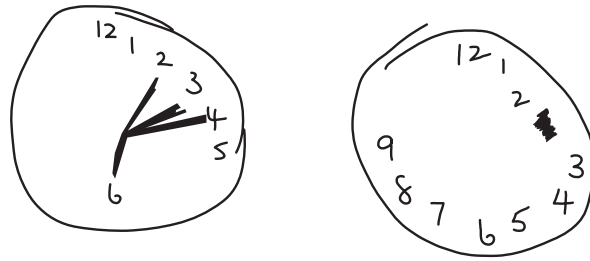


FIGURA 8.2

Dibujos de relojes de Dolly. Dibujos de relojes elaborados por una mujer de 62 años de edad, Dolly, con negligencia unilateral del lado izquierdo de su cuerpo. Los dibujos muestran una marcada inatención al lado izquierdo de su campo visual, lo que también se evidenciaba en su conducta cotidiana. (De Wilson, 1999; utilizado con autorización.)

Las estrategias de rehabilitación produjeron una marcada mejoría en la conducta de Dolly, por lo que regresó a casa bajo los cuidados de su marido; sin embargo, presentó otra embolia y falleció.

Amnesia

El paciente H.M., es el paciente neuropsicológico más famoso (Milner, 1966). Este paciente se cayó de su bicicleta a los 9 años de edad, lesionándose la cabeza. Entonces empezó a presentar ataques de epilepsia. Al llegar a su adultez, H.M., se sometió a cirugía para el tratamiento de la epilepsia. Se realizó una eliminación bilateral (es decir, a ambos lados) de tejido del lóbulo temporal medio. Después de su operación, H.M., pudo recordar información adquirida al inicio de su vida, su personalidad no sufrió grandes cambios y no hubo una disminución marcada en su habilidad cognoscitiva general (inteligencia). Pero H.M., desarrolló una grave *amnesia anterógrada*: es incapaz de recordar eventos que sucedieron después de la cirugía (es decir, no cuenta con la capacidad para actualizar memorias nuevas; puede releer el mismo artículo de un periódico vez tras vez sin tener una sensación de reconocimiento). H.M., revolucionó el estudio de la memoria, desviando la atención de la localización de memorias antiguas a estudios de la formación de memorias nuevas (figura 8.3).

El padecimiento de H.M., dio lugar a la hipótesis de que el hipocampo es necesario para el procesamiento de nuevos recuerdos. Sin embargo, sí cuenta con una memoria simultánea normal, ya que puede sostener una conversación normal (esto requiere de cierto nivel de retención de lo que se ha dicho), por lo que el problema parece estar en la codificación o consolidación de los recuerdos.³ Inclusive, H.M., puede recordar dígitos durante 15 minutos (al parecer, utiliza ensayos verbales para lograr esto). Muestra aprendizaje y memoria procedimentales inalterados (p. ej., habilidades como escritura en espejo), pero su aprendizaje/memoria declarativos se encuentran gravemente dañados.

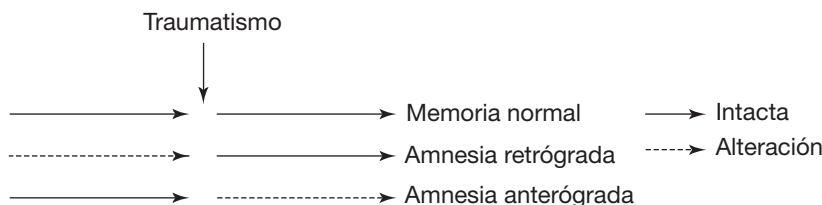


FIGURA 8.3

Patrones de pérdida de memoria relacionados con la amnesia retrógrada y anterógrada.

dos. Baddeley (1986) indica que H.M., es la mejor evidencia para la distinción entre la memoria a corto plazo (MCP, memorias que se ensayan de segundos a minutos) y la memoria a largo plazo (MLP, memorias consolidadas que son semipermanentes y que duran años).

En los casos de amnesia, parece haber una falla para que ciertos contenidos de la MCP ingresen a la MLP, o una falla para que ciertos contenidos de la MLP se vuelvan accesibles a la rememoración consciente. Esta última posibilidad podría explicar por qué el aprendizaje y la memoria procedimentales se encuentran intactos en la amnesia: ya que no dependen de la rememoración consciente, es posible que sufran un menor daño. Las claves durante la recuperación pueden ayudar el desempeño de los amnésicos. Por ejemplo, las palabras presentadas no se pueden recordar libremente, pero si se presenta un fragmento de la palabra para que se complete, el desempeño mejora notablemente (p. ej., C A _ _ _ , el radical de CASA): esta forma de *inducción* parece indicar claramente que el material se codificó, pero que el paciente tiene problemas especiales con su recuperación.

La *amnesia retrógrada* consiste de una grave disfunción de la memoria para aquellos recuerdos adquiridos antes del evento traumático; sin embargo, se pueden formar memorias nuevas. Esta forma de amnesia es evidente en el síndrome de Korsakoff, nombrada por Sergei Korsakoff (1854-1900) quien discutió un número de casos de amnesia. Este trastorno degenerativo es el resultado del alcoholismo crónico aunado a la desnutrición (en especial por deficiencia de tiamina, vitamina B₁).

Caso clínico: Clive Wearing

El caso de Clive Wearing es uno de los ejemplos más conocidos e informativos de la amnesia profunda (Wilson, 1999). Hasta la edad de 46 años, Clive era un músico notable, un académico dotado y uno de los expertos mundiales más importantes en música renacentista. Cantaba a diario en la Catedral de Westminster y, a decir de todos, trabajaba los siete días de la semana, con raros descansos y hasta altas horas de la noche. Después, una enfermedad destruyó casi la totalidad de su memoria. Mientras su esposa se encontraba dando cátedra y Clive descansaba en cama a causa de una supuesta influenza, se levantó de la cama, abandonó la casa y tomó un taxi, pero no pudo recordar su dirección; el taxista lo llevó a una estación de policía donde se estableció su identidad y se hizo contacto con su esposa.

Al regresar a casa, Clive no podía recordar su departamento y su conducta en las horas que siguieron convencieron a su esposa de que estaba gravemente enfermo. Se le ingresó al hospital, donde se realizó un diagnóstico de encefalitis por virus de herpes simple (VHS). Una imagen de tomografía axial computarizada (TAC) mostró un área de baja densidad, en especial en el lóbulo temporal izquierdo, que se extendía a la parte inferior y posterior del lóbulo frontal y hacia el lóbulo temporal medial derecho; más específicamente, había un daño *marcado* al hipocampo, que se sabe está involucrado en la formación de recuerdos. En los días siguientes al incidente, el humor de Clive en el hospital era un tanto cuanto eufórico y parecía despreocupado por su padecimiento; su esposa señaló que se encontraba “demasiado confundido para estar confundido” (ésta es una de las características redimibles de algunas, pero no de todas, las deficiencias neuropsicológicas, en especial de las demencias). Sin embargo, este estado pasó rápidamente y, durante varios meses, Clive pasaba la mayor parte de su día sentado y llorando.

La amnesia profunda de (casi) todos los eventos presentes y pasados de Clive —amnesia anterógrada y retrógrada— produjeron la experiencia de que acababa de despertarse o de volver en sí; afirmaba justo esto cada pocos minutos. Clive también presentaba

problemas con el reconocimiento de objetos y no era capaz de reconocer objetos cotidianos (es decir, afasia), aunque sí sabía los alimentos que prefería. También trataba de descifrar la razón por la que había padecido de su enfermedad y ocasionalmente pensaba que alguien lo estaba “tratando de callar” porque había descubierto una conspiración internacional. De manera regular confabulaba, generando explicaciones *post hoc* de por qué hacía las cosas (p. ej., pensar que trabajaba en el hospital en el que estaba internado). En años posteriores, Clive desarrolló alucinaciones auditivas que consistían de escuchar una cinta de sí mismo tocando en la distancia. Clive se ha encontrado en este estado desde entonces.

El caso de Clive es un ejemplo extremo de deterioro de la memoria; otros pacientes, pocos, tienen una pérdida tan profunda y duradera. Sí tienen una memoria inmediata intacta (a corto plazo o simultánea), pero pierden la información al cabo de unos cuantos minutos y niegan que se les haya mostrado el material de pruebas anteriormente. Sin embargo, su memoria ha mejorado ligeramente a lo largo de los años, al parecer como resultado de las estrategias de rehabilitación (p. ej., puede nombrar cuatro músicos en un periodo de 60 segundos, pero no a un músico específico, Lassus, quien fue el objeto de su estudio académico durante toda su vida). Una intrigante falta de afectación cognoscitiva son sus habilidades musicales, que permanecieron sin ser afectadas en términos generales; aunque su desempeño ha disminuido, para el oído inexperto es tan hábil y competente como siempre. Esta observación es otra demostración de la disociación entre la memoria procedimental (p. ej., hábitos) y la memoria declarativa (p. ej., episódica) (véase capítulo 7).

Sinestesia

La sinestesia es un fenómeno fascinante que consiste en la experiencia subjetiva de una entrada sensorial en la modalidad “incorrecta”. Esto puede involucrar varias combinaciones diferentes de los sentidos, pero la más común es la “sinestesia palabra-color” o “audición cromática”. Cuando el sinestésico escucha o ve una palabra, también experimenta un patrón de color o multicolor. Estas sinestésicas (la mayoría son mujeres) son perfectamente normales en todos los demás sentidos: no son fantasiosas ni experimentan un estado de psicosis y su padecimiento no altera su vida cotidiana (de hecho, es posible que la intensifique).

Nunn y colaboradores (2002) utilizaron imágenes de resonancia magnética funcional (IRMf; véase el capítulo 10) para explorar los correlatos neurales de la sinestesia. Utilizaron esta técnica para detectar las regiones cerebrales que se activaban mediante la sencilla audición de palabras habladas. Los participantes escucharon bloques de palabras y tonos (control), cada uno de los cuales tenía una duración de 30 segundos. En los controles no sinestésicos, la activación ocasionada por las palabras habladas sucedía en la corteza auditiva y en regiones del lenguaje, como se esperaba; este patrón también se observó en los sujetos sinestésicos palabra-color quienes, *además*, mostraron una activación en el sistema visual, principalmente en el área V4 que se sabe es un centro de procesamiento del color (véase capítulo 5). Estos datos confirman que la experiencia de la persona sinestésica es de naturaleza perceptual; el resultado de un problema de cableado en el cerebro de estas personas que ocasiona un “corto circuito” de procesamiento de palabras y colores (véase Gray, 2004). Estos datos también sustentan la afirmación en cuanto a que las experiencias perceptuales se construyen en el cerebro y que sólo se encuentran relacionadas de manera indirecta (en el mejor de los casos) con el estado de las cosas que ocasiona su formación dentro del “mundo real” (véanse capítulos 5 y 18).



¿A qué grado es que los casos neuropsicológicos clínicos ofrecen conocimientos científicos que sencillamente no se encuentran disponibles por ningún otro medio?

Especialización hemisférica

Una manera de estudiar las relaciones estructura-función de ambos hemisferios es por medio de la escisión experimental de su procesamiento. El procesamiento hemisférico separado se puede evaluar presentando un estímulo ante un hemisferio de manera muy breve y midiendo el tiempo de reacción (TR) de cada hemisferio a su vez: entonces, se utilizan las diferencias en TR como índice de la eficiencia de procesamiento de cada hemisferio. Por ejemplo, es posible que se le pida al participante experimental que nombre mediante una respuesta (p. ej., presionando el botón A para palabras escritas de manera correcta y el botón B en el caso de palabras sin sentido); esto produce un TR más rápido del hemisferio izquierdo (es decir, del campo visual derecho).

Subyacente a estos estudios experimentales del procesamiento hemisférico está la suposición de que cada hemisferio está especializado y que esta especialización funcional ocasiona TR más veloces en comparación con el hemisferio alterno; por supuesto, si se diera el tiempo suficiente para la respuesta, las diferencias hemisféricas desaparecerían debido a la transferencia interhemisférica de la información (vía el *cuero calloso*).

Pacientes con cerebro escindido: dos cerebros, dos mentes

Imaginemos que fuera posible evitar la transferencia interhemisférica de la información, esto verdaderamente separaría el procesamiento de ambos hemisferios. Esto es exactamente lo que ha sucedido en el caso de los *pacientes con cerebro escindido*.

Las primeras operaciones de cerebro escindido se realizaron en la década de 1950, de inicio con gatos y, más adelante, con monos; por último, el procedimiento se perfeccionó lo suficiente como para utilizarse en seres humanos (1961) para mitigar los síntomas de la epilepsia grave (para evitar que las descargas eléctricas viajen al otro hemisferio). La operación, conocida como *comisurotomía*, implica seccionar las fibras (el *cuero calloso*) que conectan ambos hemisferios. Algunos de los hallazgos más importantes, y ciertamente los más espectaculares, relacionados con las funciones estructura-cerebro provienen de las observaciones de pacientes con cerebro escindido.

En la actualidad, Roger Sperry es famoso por sus investigaciones iniciales de cerebro escindido; Michael Gazzaniga (1970; Gazzaniga y LeDoux, 1978), quien fue estudiante doctoral de Sperry, ha extendido estas investigaciones de cerebro escindido. Tales pacientes proporcionan una oportunidad única para estudiar la especialización cortical debido a que se puede presentar la información a un solo hemisferio. El hemisferio izquierdo es relativamente fácil de estudiar porque puede hablar; el hemisferio derecho, mudo, es menos fácil de estudiar y depende de mediciones de desempeño.

Tal vez lo más sorprendente acerca de los pacientes con cerebro escindido es la normalidad de su comportamiento: a menos que usted lo supiera, probablemente no lograría adivinar, a partir de su conducta, que sus cerebros están partidos por la mitad. Sin embargo, los pacientes ocasionalmente informan un número de cosas peculiares que sugieren que no es sólo su cerebro el que está dividido, sino también su mente.

Después de la operación, los pacientes a veces reportan que su mano izquierda (es decir, el hemisferio derecho) tiene una “mente propia”. Por ejemplo, es posible que los pacientes se hallen haciendo a un lado un libro que sostenían con su mano izquierda a pesar de haberlo estado leyendo con gran interés. Este conflicto sucede porque el hemisferio derecho no puede leer, por lo que le parece aburrido sostener el libro, de modo que cambia a un programa motor más interesante. Un paciente puede tratar de hacerse una taza de café sólo para encontrar que su mano izquierda (hemisferio derecho) se lanza hacia el tarro de café: en casos extremos, se requiere de la asistencia de otra persona para

retirar el objeto de la mano izquierda. En otras ocasiones, es posible que la mano izquierda haga señales obscenas, poniendo en vergüenza al hemisferio izquierdo.⁴ Éste es el fenómeno de la “mano ajena”. Es tentador extender esta observación a las indecisiones cotidianas a las que todos nos enfrentamos.

En el cerebro intacto debe haber mecanismos inhibitorios que suprimen los deseos de un hemisferio para enfocar la atención y la conducta hacia una sola meta: esto se logra por la integración hemisférica. Incluso en los pacientes con cerebro escindido existe una integración de la conducta, pero ésta proviene de dos fuentes: a) la *integración subcortical*; y b) la *señalización cruzada*.

Integración subcortical

Sólo se cortan las fibras a nivel de la corteza; otras comisuras y rutas corticales más pequeñas permanecen intactas. Estas pequeñas conexiones permiten, entre otras cosas, la *inducción negativa* interhemisférica: tiempos de reacción más lentos a un blanco previamente ignorado en el campo visual contralateral. Se piensa que la inducción negativa refleja un mecanismo inhibitorio de la atención: si un estímulo se ignora, es decir, los tiempos de reacción son más lentos, entonces es más difícil nombrar a dicho estímulo cuando se convierte en un blanco sobresaliente en la siguiente fase del experimento.

Señalización cruzada

Los dos cerebros, mentes y conciencias trabajan juntos porque comparten la información de señalizaciones conductuales. Por ejemplo, en entornos experimentales, la mano derecha puede frotar los dientes de un peine de modo que los escuche el hemisferio izquierdo y lo interprete como “peine”. O el hemisferio izquierdo puede negar con la cabeza cuando el hemisferio derecho comete un error cuando el estímulo (p. ej., color) se proyecta sólo ante el hemisferio derecho. En la vida cotidiana, ambos hemisferios pueden ver, tocar, saborear, oler, etc., los objetos ambientales.

Así, a fin de desenredar la verdadera naturaleza de la especialización funcional (cortical) en los pacientes con cerebro escindido, se necesitan procedimientos experimentales especiales.

Procedimientos de prueba de cerebro escindido

La disposición experimental básica se muestra en la figura 8.4. Esta disposición permite que el experimentador proyecte estímulos visuales sobre el lado derecho o izquierdo de la pantalla (es decir, a los hemisferios izquierdo y derecho respectivamente) y colocar objetos al alcance ya sea de la mano derecha o izquierda. Al paciente se le pide que se enfoque en un punto de fijación al centro de la pantalla y el objeto se presenta de manera muy breve (demasiado rápido como para voltear la mirada hacia el objeto).

El trabajo de Sperry es famoso por mostrar que al escindir el cerebro también se divide la mente. Sin embargo, se debe ejercer cierta cautela al extrapolar la información de los estudios de cerebro escindido a la especialización cortical normal. La salvedad más importante tiene que ver con la integración normal de la información. Se puede suponer que lo que se comparte entre los hemisferios es la información procesada (es decir, las salidas del procesamiento de la información); sin embargo, es probable que sea más frecuente que los dos hemisferios compartan información *subprocesada*, donde la salida procesada final sea una combinación de la interacción entre ambos hemisferios. Dejando a un lado esta limitación, la independencia relativa de ambos hemisferios es impactante, incluyendo su voluntad y propósito de intención separados.⁵



¿Qué implica la aparente unidad de la mente en pacientes con cerebro escindido acerca de la experiencia subjetiva de los procesos cerebrales?

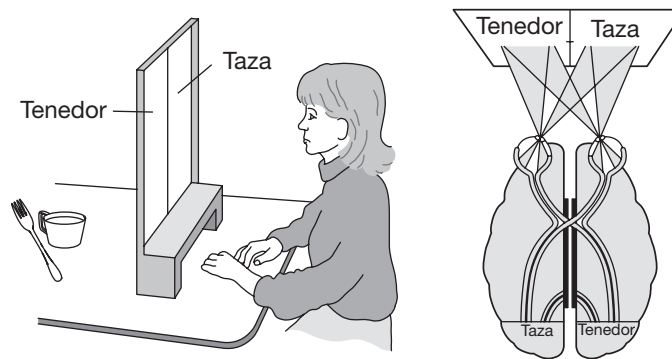


FIGURA 8.4

Procedimiento de prueba para la cerebro escindido. El procedimiento experimental básico para la cerebro escindido le permite al investigador proyectar estímulos visuales al lado derecho e izquierdo de la pantalla (es decir, a los hemisferios izquierdo y derecho, respectivamente) y colocar objetos al alcance de la mano ya sea izquierda o derecha. Las mediciones de latencia de la respuesta (en el caso de información presentada de manera visual) y precisión (en el caso de información táctil) se utilizan para inferir la especialización hemisférica.

Pruebas neuropsicológicas

La neuropsicología clínica hace uso extenso de pruebas diagnósticas para evaluar las funciones psicológicas: éstas son las *pruebas neuropsicológicas*. Según Lezak (1995, p. 7), “La neuropsicología clínica es una ciencia aplicada interesada en la expresión conductual de la disfunción cerebral.” Esta sección resume algunas de estas pruebas (Lezak, 1995, proporciona un amplio texto convencional acerca de la valoración neuropsicológica). Wilson (1999) proporciona ejemplos de la manera en que las pruebas neuropsicológicas se utilizan en la práctica clínica.

Evaluación de funciones

Las pruebas neuropsicológicas se utilizan para describir las fortalezas y debilidades funcionales de los pacientes. Durante los tiempos de guerra, la exploración y diagnóstico del daño cerebral y de las alteraciones conductuales son comunes y la necesidad de diagnósticos precisos ha dado un fuerte ímpetu al desarrollo de las pruebas neuropsicológicas. Sólo una vez que se ha dado un diagnóstico preciso es que se vuelve posible diseñar programas de rehabilitación que puedan ayudar a los pacientes a adaptarse a sus alteraciones.

Las pruebas neuropsicológicas también se utilizan para evaluar el *funcionamiento premórbido*; un criterio útil contra el cual evaluar el grado de la alteración psicológica ocasionada por un daño cerebral. Aunque las pruebas neuropsicológicas eran, y siguen siendo, ampliamente utilizadas para determinar la naturaleza, localización y extensión del daño cerebral, los avances en la tecnología neuroimagenológica (capítulo 10) rápidamente están arrojando cálculos más precisos del daño cerebral; sin embargo, esta nueva tecnología no ayuda en la evaluación del nivel *funcional* actual del paciente, y es por esta razón que las pruebas neuropsicológicas clásicas continuarán representando un papel importante en la neuropsicología en el futuro previsible. Las pruebas también pueden ayudar a diferenciar entre los pacientes que tienen problemas neurológicos y psicológicos. Por ejemplo, un paciente que exhibe depresión y un funcionamiento cognoscitivo alterado podría estar sufriendo ya sea de depresión clínica o bien de un tumor en el lóbulo frontal.

La neuropsicología se ocupa con tres dimensiones de la conducta (Lezak, 1995): a) la *cognición*, que implica el procesamiento de la información; b) la *emotividad*, que implica emociones, estados de ánimo, motivaciones, y c) *funciones ejecutivas*, que involucran la integración y expresión de las funciones cognoscitivas. La gran mayoría de las pruebas psicológicas se han ocupado exclusivamente de las funciones cognoscitivas pero, con cada vez mayor frecuencia, se han enfatizado las funciones ejecutivas en un número de trastornos importantes del desarrollo (p. ej., autismo). Lezak compara estas tres dimensiones de la conducta con las dimensiones de longitud, altura y ancho que definen a un objeto físico.

Funciones cognoscitivas

Las *funciones cognoscitivas* se pueden dividir en cuatro procesos separados: a) *funciones receptoras*, que implican la detección, adquisición y clasificación de estímulos; b) *aprendizaje y memoria*, que implican la modificación de la conducta y la retención de la información adquirida; c) *pensamiento*, que implica la organización y procesamiento activo de la información simbólica; y d) *funciones expresivas*, que implican la comunicación de los productos psicológicos (p. ej., toma de decisiones). La conducta final se ve como un resultado de estas funciones. Por ejemplo, la *agnosia* se relaciona con las funciones receptoras; la *amnesia* con la memoria; la *solución de problemas* deficiente con el pensamiento, y la *apraxia* (alteración de las acciones voluntarias) y la *afasia* (alteración del habla) con las funciones expresivas.

Cambios de la personalidad o de las emociones

A menudo, el daño cerebral se ve acompañado de *cambios de la personalidad* o de las *emociones*. Phineas Gage (ver antes) representa un buen ejemplo de estos cambios. Se observa una variedad de cambios emocionales: aplanamiento emocional, desinhibición, reducciones o aumentos en la ansiedad, euforia leve, disminución en la sensibilidad social y depresión. A menudo es difícil saber si estos cambios son el resultado *directo* del daño cerebral o el resultado *indirecto* de las experiencias de pérdida, frustración y de un estilo de vida modificado.

Funciones ejecutivas

Las *funciones ejecutivas* se requieren para integrar las funciones cognoscitivas y para permitirle a la persona llevar una exitosa vida independiente y con propósito. Las alteraciones en las funciones ejecutivas tienden a afectar áreas globales de funcionamiento que repercuten en toda conducta. Por ejemplo, la falta de autocontrol, dirección propia e independencia son el sello distintivo de este trastorno; y estos pacientes tienen dificultades para cambiar su atención y para modificar su conducta para reflejar las contingencias ambientales cambiantes (p. ej., prosiguen con un tema de conversación a pesar de que el escucha está mostrando claras señales de desinterés). Conductas menos fáciles de identificar son: alteraciones en la capacidad para iniciar actividades; motivación disminuida o ausente (*anergia*); y deficiencias en la secuenciación de acciones para satisfacer metas finales.

Tipos de pruebas neuropsicológicas

Existe un gran número, de hecho, un número desconcertante, de pruebas neuropsicológicas distintas (Lezak, 1995), que difieren enormemente en contenido y procedimientos,

y un número mucho más pequeño de baterías de pruebas cuya finalidad es proporcionar una evaluación global del funcionamiento psicológico. Aquí se resume sólo un pequeño número de pruebas: esto debería bastar para tener una buena idea del tipo de funciones que evalúan.

Localización de dedos

La prueba de localización de dedos (Benton, 1959) se utiliza para evaluar la agnosia digital. Los pacientes con este trastorno presentan una alteración en el reconocimiento, identificación, nombramiento y orientación de sus dedos. Cuando sólo implica una mano, por lo general es el resultado de un déficit sensorial provocado por un daño cerebral contralateral a la mano afectada. La prueba para la evaluación de la agnosia digital consta de tres partes. En la parte A, al paciente se le pide que identifique sus dedos cuando el examinador toca la punta de cada dedo por turno. En la parte B, la mano se oculta de la vista del paciente, por medio de una caja con cortinas en la que se coloca la mano, y el examinador de nuevo toca la punta de cada dedo. En la parte C, se tocan dos dedos a un mismo tiempo. El número de errores cometidos en cada una de estas partes se toma como índice de *a*) la existencia de agnosia digital y *b*) la gravedad del trastorno.

Discriminación visual de formas

La prueba de discriminación visual de formas (Benton *et al.*, 1983) es una prueba de opción múltiple de reconocimiento visual. Existen 16 reactivos que consisten de un conjunto blanco de estímulos y de cuatro conjuntos de estímulos abajo del blanco, sólo uno de los cuales representa una correspondencia correcta (los otros conjuntos de estímulos son similares, pero no idénticos). Esta es una tarea fácil para personas normales, pero los pacientes con daño cerebral cometen errores, con lo que indican que tienen problemas con el procesamiento sensorial o con los procesos cognoscitivos relativamente sencillos involucrados en el establecimiento de correspondencias (figura 8.5).

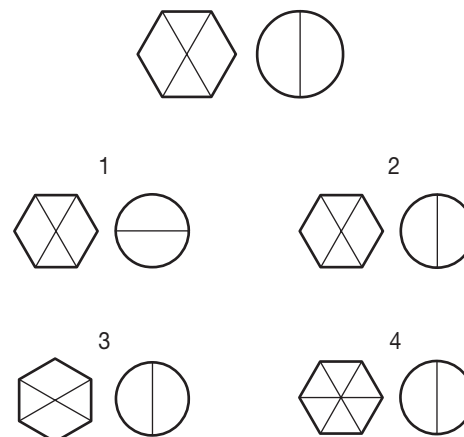


FIGURA 8.5

Conjunto de estímulos de Discriminación Visual de Formas: una prueba de opción múltiple de reconocimiento visual; consiste de 16 reactivos que se componen de un conjunto blanco de estímulos y de cuatro conjuntos de estímulos abajo del blanco, sólo uno de los cuales representa una correspondencia correcta. Esta prueba es sensible a ciertos tipos de daño cerebral, con lo que indica que existe un problema con el procesamiento sensorial o con los procesos cognoscitivos sencillos implicados en el establecimiento de correspondencias.

Prueba de retención de dígitos

La prueba de retención de dígitos (Wechsler, 1945) se utiliza muy ampliamente para evaluar la codificación además de que funciona como medida de la memoria verbal simultánea; también requiere de una atención auditiva intacta. Es el método más común para medir la retención de la rememoración verbal inmediata (también se ha incorporado a muchas de las principales baterías para la evaluación de la inteligencia general). El examinador presenta dígitos de manera verbal a una tasa de uno por segundo. La *prueba de dígitos* en orden directo requiere que el paciente repita los dígitos que acaba de oír en el orden correcto; la *prueba de dígitos en orden inverso* requiere que el paciente invierta el orden de la presentación en su rememoración. El número de dígitos aumenta de tres por uno hasta que el paciente fracasa de manera consecutiva en dos ensayos con el mismo número de dígitos. La puntuación se realiza en base al número de dígitos recordados.

Técnica Brown-Peterson

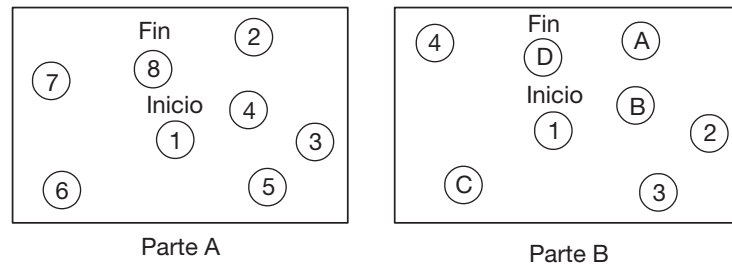
La técnica Brown-Peterson (Peterson y Peterson, 1959) es una prueba clásica de memoria a corto plazo y memoria simultánea (véase Baddeley, 1986). Ésta es una tarea de distracción en la que se utiliza un elemento de distracción para evitar que se ensaye el material almacenado en la memoria a corto plazo. A los pacientes se les presenta el material estímulo y después se les pide que cuenten hacia atrás a partir de cierto número hasta que se les indica que se detengan. Por ejemplo, el material estímulo puede ser “T J V X U” y después el examinador proporciona un número (p. ej. “234”) a partir del cual el paciente debe contar hacia atrás. Los estímulos se pueden presentar de manera *secuenciada* (es decir, uno a la vez) o de *manera simultánea* (es decir, a un mismo tiempo, como en una sola tarjeta). Por lo general, la rememoración es perfecta o casi perfecta en las personas normales a las que se les presenta una secuencia corta de letras y, de manera típica, la rememoración disminuye en función del tiempo que se pasa contando. Ésta es una de las pruebas más sensibles a la lesión craneoencefálica, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington y enfermedad de Korsakoff.

Paced auditory serial addition test (PASAT; Prueba de adición auditiva serial rítmica)

La PASAT (Gronwall, 1977) requiere que el paciente sume 60 pares de dígitos (cada dígito se suma al dígito inmediato anterior; p. ej., si el examinador presenta “2, 8, 6, 1, 9”, la respuesta correcta es “10, 14, 7, 10”). Los dígitos se presentan en cinta de audio, ya que una tasa de presentación precisa es importante para la estandarización de la prueba (hay cuatro velocidades de presentación, correspondientes al aumento en el nivel de dificultad). El desempeño se estima en términos de porcentajes de respuestas correctas. La PASAT es muy sensible a las deficiencias en el procesamiento de la información y se utiliza como prueba sensible para la recuperación del trauma craneoencefálico a corto plazo (p. ej., conmoción cerebral). Sin embargo, la prueba es estresante⁶, lo que puede complicar la interpretación del desempeño si refleja un déficit puramente cognoscitivo.

Trail-making test (TMT; Test del sendero)

Esta prueba, desarrollada por psicólogos del ejército de Estados Unidos, consiste de rastreo visual, conceptual y visoespacial. Se presenta en dos partes: en la parte A, el paciente dibuja líneas para conectar círculos numerados en forma consecutiva; en la parte B conectan el mismo número de círculos con números y letras de forma consecutiva (figura 8.6). Al paciente se le dice que realice la tarea lo más rápido posible. La prueba se

**FIGURA 8.6**

El Test del sendero (TMT, siglas en inglés) consiste en el rastreo visual, conceptual y visomotor. Se da en dos partes: en la parte A, el paciente dibuja una línea para conectar los círculos numerados de manera consecutiva; en la parte B, conecta el mismo número de círculos con números y letras de manera consecutiva. La prueba se califica según el tiempo dedicado a la tarea y el número de errores y es sensible a la atención y a la velocidad motora (alterados, por ejemplo, en la demencia).

puede calificar según el tiempo que se toma y el número de errores. Ésta es una prueba de rastreo visual con un poderoso componente motor. La prueba es sensible a la atención y velocidad motora y detecta daño cerebral con facilidad, incluyendo demencias progresivas. Parece ser especialmente sensible al daño en lóbulos frontales.

Test de vocabulario en imágenes de Peabody

El Test de vocabulario en imágenes de Peabody (Dunn y Dunn, 1981) es una medida de vocabulario no verbal y permite que el paciente indique que reconoce una palabra habla de evaluar el vocabulario reconocido. Esta prueba permite la rápida evaluación del nivel intelectual de pacientes que, por una variedad de razones, no pueden hablar. La prueba consiste de 175 láminas impresas, cada una con cuatro imágenes, con una lámina para cada palabra. La puntuación del paciente se compara contra datos normativos reunidos en muestras relevantes para la edad. Con frecuencia, se utiliza el vocabulario como medida de inteligencia premórbida (es decir, inteligencia estimada del paciente antes de traumatismo o degeneración), ya que el vocabulario es la función cognoscitiva que con menos frecuencia se ve afectada.

National adult reading test (NART; Prueba nacional de lectura para adultos)

La NART (Nelson y O'Connell, 1978) se utiliza ampliamente con pacientes para evaluar la inteligencia premórbida; en ocasiones, también se utiliza en personas que no han sufrido daño cerebral para obtener una medición veloz de la inteligencia general, aunque existen otras medidas más apropiadas para tal fin. La prueba se basa en la observación de que el vocabulario se correlaciona de manera importante con el nivel cognoscitivo general. La prueba mide la pronunciación, que es un indicador de la familiaridad premórbida con la palabra (si usted nunca hubiese visto la palabra irregular XOLA antes, ¿cómo la pronunciaría?). Así, la prueba permite que los pacientes revelen su conocimiento de palabras familiares pero fonéticamente irregulares (se utilizan palabras irregulares porque es frecuente que los pacientes con demencia puedan pronunciar palabras desconocidas pero regulares). La NART está compuesta de 50 palabras fonéticamente irregulares en inglés. Se debe ejercer cuidado durante la interpretación porque las puntuaciones de prueba se correlacionan no sólo con la inteligencia general, sino también con el nivel educativo y el nivel socioeconómico.

Diseño con cubos

La prueba de diseño con cubos (Wechsler, 1955) es una prueba de construcción visoespacial en la que se le presentan cubos rojos y blancos al paciente. Cada bloque tiene dos lados blancos, dos lados rojos y dos lados mitad rojo y mitad blanco divididos en sentido diagonal. La tarea es utilizar dichos cubos para construir réplicas de dos construcciones realizadas por el examinador. Se pueden lograr niveles de dificultad en aumento en el diseño con los cubos. Ésta es una prueba importante para el CI de ejecución y se conserva de manera sorprendente e, incluso, mejora en ocasiones, en los trastornos neurológicos del desarrollo (p. ej., autismo; una teoría propone que la falta de “coherencia central” permite la segmentación del diseño con cubos en sus partes componentes, lo que hace que la tarea sea más fácil para ellos, que para las personas normales, que tienen una predisposición hacia un procesamiento de la gestalt, holismo, del diseño, con lo que se tergiversan las partes separadas). Una de las ventajas de esta prueba es que no es sensible al nivel educativo: por tanto, es una prueba “culturalmente libre” de un aspecto importante de la capacidad cognoscitiva.

Matrices progresivas de Raven (RPM)

La prueba de matrices progresivas de Raven, también conocida como epl Raven (Raven, 1960) es una de las mejores medidas de la inteligencia fluida general. Mide el aprendizaje y el razonamiento abstracto por medio del uso de matrices que se presentan en orden progresivo de sencillas a complejas. La prueba consiste de una serie de matrices visuales, cada una de las cuales tiene un segmento faltante. La tarea del examinando es elegir la correcta de un número de respuestas posibles.

La forma estándar de esta prueba contiene 60 reactivos que se realizan en cerca de 40 minutos; existe una versión avanzada para examinar a individuos con un CI superior, así como versiones a colores para niños y para adultos con retrasos cognoscitivos. La prueba proporciona una medida de procesamiento visoespacial (correspondencia de patrones en los reactivos más sencillos; vulnerable a lesiones del hemisferio derecho), así como de razonamiento abstracto de orden superior para los reactivos más complejos (razonamiento analógico; vulnerable a lesiones del hemisferio izquierdo). Se puede analizar la naturaleza de los errores del paciente para indicar la naturaleza precisa de su déficit en razonamiento (p. ej., llevando a cabo una abstracción simplificada al prestar atención a sólo una de las dimensiones de la matriz).

Test de clasificación de tarjetas de Wisconsin (WCST; siglas en inglés)

El WCST (Berg, 1948) es una prueba ampliamente utilizada que mide la formación de conceptos y la abstracción, aunque también se utiliza como medida del *funcionamiento ejecutivo* (es decir, la capacidad cognoscitiva para secuencias y organizar procesos cognoscitivos, incluyendo la atención). Esta tarea requiere que el paciente clasifique las tarjetas según su color, forma, y el número de objetos que contiene; los pacientes tienen que establecer una correspondencia entre las tarjetas y una de cuatro tarjetas clave, pero no se les indica el principio de correspondencia. Después de cada ensayo, se les indica a los pacientes si su respuesta fue o no correcta. La regla que gobierna las correspondencias cambia después de 10 respuestas correctas.

En una versión de la prueba, al paciente se le da un paquete de 60 tarjetas sobre las que aparece uno de cuatro símbolos (triángulo, estrella, cruz o círculo, en colores rojo, verde, amarillo o azul). Entonces, el paciente clasifica las tarjetas y el examinador le indica si está correcta o no de acuerdo a alguna regla (p. ej., clasificación según el co-

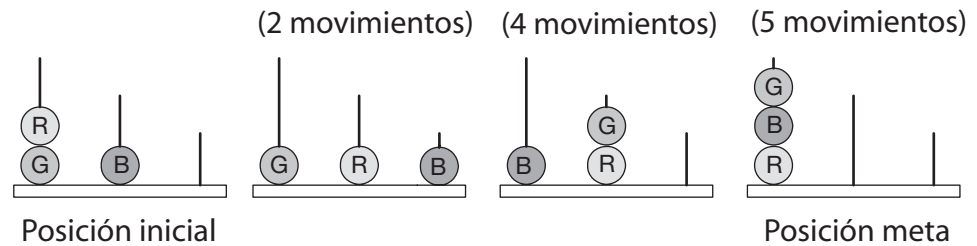


FIGURA 8.7

La tarea de la Torre de Londres es una medida del funcionamiento ejecutivo que requiere que el paciente planee de antemano las consecuencias de su siguiente movimiento. El paciente tiene que mover los tres anillos de color de su posición inicial a la posición meta en el menor número posible de movimientos y el nivel de dificultad se puede manipular de sencillo a difícil.

lor). Después de una serie de 10 tarjetas correctas, la regla cambia (sin conocimiento del paciente). La prueba continúa hasta que el paciente haya concluido seis series de 10 colocaciones correctas o hasta que haya colocado 64 tarjetas en una categoría, o informe la regla verbalmente al examinador, o si es evidente que ya no puede desempeñar la tarea.

Se ha implicado la participación del lóbulo frontal en la ejecución de esta tarea. Existen dos funciones ejecutivas del lóbulo frontal que se ven alteradas con esta prueba: *a*) la capacidad de inhibir respuestas inapropiadas; y *b*) la capacidad para conservar una tendencia de respuesta. El WCST se utiliza como *prueba de perseverancia*, definida como la continuación de una clase de respuestas antes indicadas como incorrectas. La realización exitosa de esta prueba requiere que los pacientes: *a*) alcancen un concepto (regla); *b*) conserven el concepto durante un número de ensayos consecutivos, y *c*) cambien de concepto cuando haya cambiado la regla.

Tarea de la Torre de Londres

La tarea de la Torre de Londres (Shallice, 1982) es una medida del funcionamiento ejecutivo y requiere que el paciente se adelante a las consecuencias de su siguiente movimiento. Es una excelente prueba de planeación. El objetivo es mover tres anillos de colores de su posición inicial a una posición meta en el número menor posible de movimientos (figura 8.7). El nivel de dificultad se manipula por medio del número y complejidad de submetas.

La versión de la *Torre de Hanoi* de esta tarea es más compleja: no utiliza anillos de un mismo tamaño; en lugar de esto, los estímulos deben acomodarse utilizando cubos o anillos de madera de distintos tamaños. Sin embargo, el procedimiento es el mismo que en el de la Torre de Londres. Todas las piezas se encuentran insertadas en un mismo palo; los cubos/anillos más pequeños siempre deben estar sobre cubos/anillos más grandes. La *Torre de Toronto* añade una complejidad adicional. Además de añadir un cuarto anillo (todos del mismo tamaño), los anillos son de colores distintos (blanco, amarillo, rojo, negro). La tarea del paciente es conservar los anillos de colores más claros sobre los anillos de colores más oscuros.

Baterías de pruebas neuropsicológicas

Para realizar una evaluación completa de funciones es usual utilizar una batería de pruebas neuropsicológicas, que valoran un rango de funciones en un formato estandarizado.

Las dos que más ampliamente se utilizan son: a) la *Batería neuropsicológica Luria-Nebraska* y b) la *Batería de Halstead-Reitan*.

Batería neuropsicológica Luria-Nebraska

La *Batería neuropsicológica Luria-Nebraska* (Golden, Purisch y Hammeke, 1985) se utiliza para evaluar funciones corticales superiores en grupos de pacientes neuropsiquiátricos. La prueba utiliza técnicas cualitativas no estructuradas y los reactivos se seleccionaron según si discriminaban entre individuos normales y un grupo de pacientes con trastornos neurológicos.

Esta prueba utiliza las técnicas de evaluación utilizadas por el famoso neuropsicólogo Luria; no son los mismos reactivos que se pueden atribuir a Luria, sino la manera en que utilizaba reactivos para comprobar hipótesis relacionadas con habilidades y defectos. Golden (1981) seleccionó los reactivos según si discriminaban entre personas normales y pacientes con daños. Se seleccionaron aquellos reactivos que representaran escalas clínicas que diferenciaban entre estas dos muestras: *funciones motoras, ritmo, funciones táctiles, funciones visuales, habla receptiva, escritura, lectura, aritmética, memoria y procesos intelectuales*. A partir de estas escalas clínicas, se forman cinco escalas de resumen: las escalas *patognomónica, hemisferio derecho, hemisferio izquierdo, elevación del perfil y deterioro*. Con el paso de los años se han añadido escalas adicionales, incluyendo ocho escalas de localización (cuatro para cada uno de los dos hemisferios, divididas en escalas *frontal, sensoriomotora, parieto-occipital y temporal*) y 28 escalas de *factor* (que incluyen pruebas como lectura fonética sencilla y lectura de material simple).

Batería de Halstead-Reitan

La *Batería de Halstead-Reitan* (Reitan y Wolfson, 1993) se desarrolló a fin de evaluar la presencia de daño cerebral al mismo tiempo que se da una descripción detallada del funcionamiento psicológico del paciente. Originalmente se desarrolló para diferenciar entre pacientes con daño al lóbulo frontal y aquellos con otras formas de daño o personas normales. Se compone de siete pruebas (aunque en la actualidad no se utilizan todas ellas, p. ej., la *prueba de frecuencia de fusión crítica*); algunos ejemplos indican el tipo de funciones evaluadas. La *prueba de categorías* requiere que el paciente deduzca el principio contenido en un conjunto de reactivos. La *prueba de desempeño táctil* requiere que el paciente inserte bloques de diferentes formas en un tablero que contiene orificios con formas correspondientes. La *prueba de oscilación de dedos/golpeteo* consiste de una tarea de golpeteo. Estas pruebas distintas proporcionan siete puntuaciones, tres de ellas (*tiempo total, memoria, localización*) provienen de la *prueba de desempeño táctil*; y las otras cuatro puntuaciones forman un índice único, el *índice de daño*, que se utiliza para discriminaciones diagnósticas generales (que va de 0, sin puntuaciones en el rango de daño, a 10, todas las puntuaciones en el rango de daño).

La batería le permite al clínico inferir la naturaleza, localización y extensión del daño estructural que puede explicar el patrón de funciones psicológicas alteradas. La alteración de funciones psicológicas no siempre es el resultado de cambios estructurales en el cerebro; por ejemplo, es frecuente que la depresión se acompañe de alteraciones de la memoria. Cada prueba intenta medir una función cognoscitiva específica y la localización de la deficiencia neurológica (Hom y Reitan, 1990). Las puntuaciones de los pacientes en estas pruebas se comparan con los *datos normativos* obtenidos de poblaciones normales. Se conoce la media y desviación estándar de las puntuaciones normales de tales datos: las puntuaciones de los pacientes se comparan contra estos datos para indicar el tipo y gravedad de la deficiencia. En ocasiones, esta prueba se utiliza para diferenciar



PREGÚNTASE

Ahora que podemos obtener imágenes directas del cerebro dañado, ¿las pruebas neuropsicológicas siguen teniendo un papel importante en la neuropsicología?

entre pacientes que sufren de daño cerebral y personas que fingen tener un daño (Lezak, 1995). Por lo general, esta prueba se utiliza en conjunción con otras pruebas neuropsicológicas, incluyendo una prueba completa de CI.

La siguiente sección indica las tareas conductuales que no se utilizan de manera directa para la evaluación neuropsicológica, pero que se usan para medir aspectos importantes del funcionamiento neuropsicológico para la formulación de modelos teóricos de procesos psicológicos normales y anormales.

Tareas experimentales (conductuales)

A menudo, la formulación de teorías neuropsicológicas utiliza paradigmas conductuales contruidos expresamente para medir procesos psicológicos específicos; además, se utilizan tareas psicofisiológicas para un propósito similar (p. ej., inhibición prepulso del reflejo de sobresalto; véase el capítulo 9).⁷ Con frecuencia, estas tareas se toman de paradigmas conductuales habituales utilizados en la psicología conductual (*teoría del aprendizaje*). La presente sección resume dos medidas conductuales de este tipo, principalmente la *inhibición latente* (IL) y el *efecto de bloqueo de Kamin* (EBK) (el capítulo 16 también discute estas medidas en relación con la esquizofrenia; también véase el capítulo 7). Además, se esboza la tarea Stroop emocional, que se utiliza ampliamente en los estudios experimentales de padecimientos clínicos para medir la interferencia atencional.

Inhibición latente (IL)

La inhibición latente (IL) consiste en el retraso del aprendizaje de una asociación EC-EI cuando el EC se ha preexpuesto sin consecuencia alguna (es decir, sin reforzarse) (Lubow, 1989). Es un fenómeno bien establecido en la literatura de aprendizaje animal (véase capítulo 7).

En un experimento animal típico, se entrena a ratas para aprender la asociación entre un tono (EC) y un choque (EI). Un grupo de ratas sólo recibe el entrenamiento EC-EI: rápidamente aprenden a temerle al tono (es decir, saben que predice un choque eléctrico desagradable). Ahora, un segundo grupo de ratas recibe el mismo entrenamiento EC-EI; sin embargo, a diferencia del primer grupo, antes de dicho entrenamiento se les expone al EC-tono sin consecuencia (sencillamente se presenta por sí solo). La IL es evidente en este segundo grupo porque se les dificulta asociar el apareamiento del EC-EI en la fase de entrenamiento (es decir, necesitan más ensayos para alcanzar el mismo criterio de temor).

Según la *teoría de la atención condicionada* (Lubow, 1989), este segundo grupo preexpuesto ha formado una representación cognoscitiva en cuanto a que la característica EC-tono de su ambiente carece de importancia, por lo que su atención se desvía del mismo. Cuando posteriormente se vuelve importante, durante la fase de entrenamiento EC-EI, tienen que: *a*) sobreponerse primero a esta irrelevancia aprendida (es decir, procesamiento inhibitorio) antes de *b*) formar una asociación excitatoria EC-EI.

¿Cómo se mide la IL en los animales? A menudo, se utiliza un paradigma de *supresión emocional condicionada*. Primero, se entrena a los animales para desempeñar alguna respuesta instrumental contingente a una recompensa (p. ej., presionar una palanca para obtener alimento). Entonces, después del entrenamiento EC-EI, se presenta el EC por sí solo: esto tiene el efecto de suprimir la conducta instrumental (un estímulo aversivo condicionado conduce a un cese de la presentación de la conducta): el grado de supresión se utiliza como medida de la IL (es mayor en el grupo no preexpuesto).

De manera típica, no se utiliza la supresión emocional condicionada en estudios humanos (ocasionaría problemas éticos si se utilizara con pacientes esquizofrénicos); se prefieren otros procedimientos. Por ejemplo, Baruch, Hemsley y Gray (1988) utilizaron un diseño intergrupar donde se preexpuso a uno de los grupos de participantes y no al otro. La tarea tenía dos fases. En la fase 1, los participantes utilizaron audífonos por los que se les transmitieron sílabas sin sentido. A los participantes se les pidió que eligieran una de estas sílabas y que contaran el número de veces que se repetía (esta es la *tarea de enmascaramiento*, que es necesaria para que se muestre la IL en esta tarea.) Ahora, el grupo preexpuesto también escuchó un ruido blanco ocasional que se les presentaba por los audífonos; el grupo no preexpuesto no escuchó este ruido blanco; sólo escucharon las sílabas sin sentido. En la fase 2, la tarea cambió: se les dijo a los participantes que observarían un contador digital que aumentaba en 1, 2, 3, etc. Se les dijo que podían predecir el momento en que el contador iba a mostrar un incremento y que una vez que supieran la regla, se lo informaran al experimentador. De hecho, lo que predecía los incrementos del contador era el ruido blanco que se presentaba por los audífonos (figura 8.8).

En esta tarea, la IL se ve como la asociación más lenta entre el ruido blanco (EC) y el incremento del contador (EI) en el grupo preexpuesto al ruido blanco en la fase 1 (figura 8.9).

Ahora, existen otras versiones disponibles de tarea de IL con humanos, algunas dependen del tiempo de reacción para la medición del aprendizaje y algunas utilizan diseños intragrupal, en los que los mismos sujetos participan en las condiciones de preexposición y de no preexposición (por supuesto, en este diseño existen dos asociaciones que deben aprenderse) (De La Casa y Lubow, 2001).

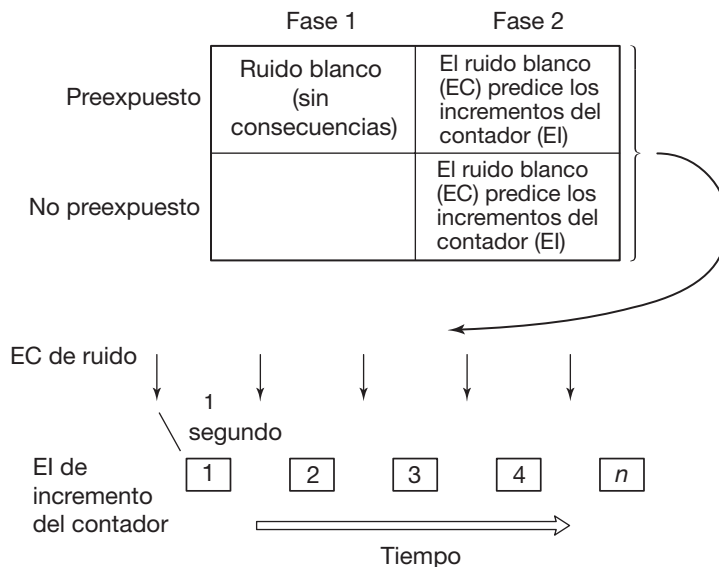


FIGURA 8.8

El procedimiento de inhibición latente (IL) de Baruch, Hemsley y Gray (1988) que se utilizó con participantes humanos consta de dos fases. En la fase 1, la mitad de los participantes se ven "preexpuestos" a espacios de ruido blanco, mientras que los demás participantes no lo escuchan (es decir, el grupo "no preexpuesto"). Durante esta fase, se les pide a ambos grupos que realicen una tarea de enmascaramiento de contar la frecuencia de presentación de una sílaba sin sentido de una lista grabada con distintas sílabas sin sentido repetidas. Durante la fase 2, a los participantes se les dice que escuchen por los audífonos y que traten de predecir el momento en que un contador presenta un aumento (iniciando con 1, 2, 3, 4,...) colocado en el escritorio frente al participante. Como se muestra, lo que predice el incremento del contador es el ruido blanco que se presenta por los audífonos.

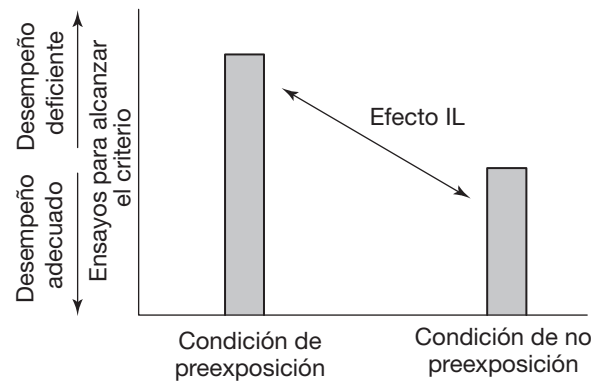


FIGURA 8.9

Datos típicos de IL. La inhibición latente (IL) consiste en un retraso en el aprendizaje del grupo preexposto (mostrado por medio de una cantidad mayor necesaria de ensayos para alcanzar un criterio aceptable de desempeño) en comparación con el grupo no preexposto, lo que indica que escuchar el estímulo "irrelevante" de manera pasiva en la fase 1 del experimento conduce a un procesamiento inhibitorio y a un desvío de los recursos atencionales del estímulo que antes no tenía significado alguno.

Efecto de bloqueo de Kamin (EBK)

El efecto de bloqueo de Kamin (EBK; Kamin, 1968) también está bien establecido en la literatura de aprendizaje animal. Requiere de dos grupos. *a)* El grupo control se somete a un condicionamiento asociativo con un EC compuesto (p. ej., luz y tono), después de lo que cualquiera de los estímulos por sí solo evoca la RC. *b)* Primero, se condiciona al grupo experimental con uno de ambos estímulos (p. ej., luz) y sólo después se le somete al mismo procedimiento de condicionamiento que el grupo control con el estímulo compuesto (luz + tono). El bloqueo se observa en el grupo experimental: una vez que se le ha condicionado a la luz, se retrasa su condicionamiento al estímulo compuesto (es decir, el condicionamiento a la luz bloquea el condicionamiento al tono) (figura 8.10).

Se piensa que tanto el efecto de la inhibición latente como el efecto de bloqueo de Kamin dependen de procesos atencionales, inhibitorios o ambos. Por ejemplo, en el caso de la inhibición latente se dice que hay un fracaso en la inhibición del estímulo preexposto que se presenta sin reforzamiento (consecuencia): la mayoría de los individuos normales rápidamente inhibe el estímulo y después tiene dificultades para asociarlo con el segundo estímulo en la fase de prueba del experimento. La idea es que la IL depende de que la atención se desvíe del estímulo sin importancia, lo que produce un efecto inhibitorio en el desempeño. Se piensa que obra un proceso similar en el EBK: una vez que se ha hecho la asociación EC-EI, se desvía la atención de los demás estímulos; la introducción del estímulo compuesto tiene que competir para obtener estos recursos atencionales.

Como se discutirá en mayor detalle en el capítulo 16, *a)* los pacientes esquizofrénicos, *b)* personas tomadas de la población normal que obtienen puntuaciones elevadas en diversas medidas psicométricas de "propensión a la psicosis" y *c)* individuos normales a los que se les administran anfetaminas muestran alteraciones en la IL. Se piensa que este efecto representa una falla en el procesamiento inhibitorio (atencional) debido a que en la fase de prueba de la tarea de IL se presenta una *mejoría* en el aprendizaje (es decir, es más rápido). (Esta *mejoría* en el aprendizaje es importante porque es fácil encontrar *alteraciones* en grupos clínicos, pero mucho más difícil encontrar un desempeño *facilitado*.)

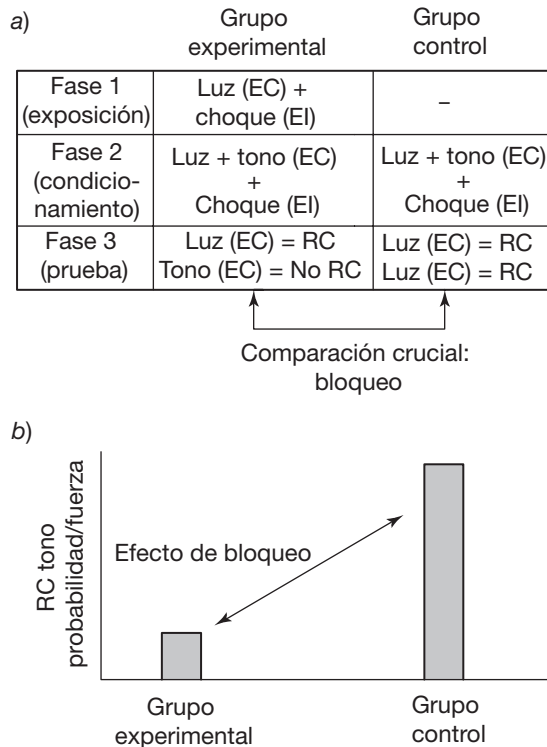


FIGURA 8.10

Procedimiento EBK y datos típicos. El efecto de bloqueo de Kamin (EBK) se muestra como una diferencia en el desempeño entre dos grupos: a) el grupo control se somete a un condicionamiento asociativo con un EC compuesto (p. ej., luz y tono), y después del entrenamiento cualquiera de ambos estímulos por sí solo es suficiente para evocar la RC, y b) primero se condiciona al grupo experimental a uno solo de estos estímulos (p. ej., luz) y sólo después se le somete al mismo procedimiento de condicionamiento que el grupo control con el estímulo compuesto (luz + tono) a). El bloqueo se observa en el grupo experimental: una vez que se le ha condicionado a la luz, su condicionamiento al estímulo compuesto (luz + tono) se retrasa (es decir, el condicionamiento a la luz bloquea el condicionamiento al tono) b).

La característica distintiva de los paradigmas conductuales tales como la IL y el EBK es que están *teóricamente* motivados por teorías y datos provenientes de un extenso trabajo con animales no humanos. Se pueden utilizar para *modelar* procesos psicológicos; esto es, intentan medir los elementos centrales del proceso psicológico bajo investigación. Una ventaja poderosa que poseen es que se puede llevar a cabo el trabajo neurofisiológico básico (capítulo 11) para promover una comprensión de los procesos subyacentes. Este enfoque contrasta con la mayoría de las pruebas neuropsicológicas examinadas antes: a menudo, estas pruebas miden procesos múltiples, lo que hace difícil aislar la deficiencia central; y estas pruebas están construidas de tal forma que se torna difícil adaptar una línea paralela de trabajo neurofisiológico con animales no humanos.

El modelar procesos psicológicos por medio de tareas conductuales cuando éstas se toman de la literatura no humana no está libre de problemas. Porque, aun cuando pueda existir una semejanza superficial entre la versión humana de una tarea para animales no humanos, se necesita una cantidad considerable de investigación para sustentar la validez de constructo del paradigma. Por ejemplo, la inhibición latente humana utiliza procedimientos muy distintos a las típicas situaciones animales: en una típica situación animal, la IL se mide por el retraso en el aprendizaje EC-EI como lo indica el índice

de supresión de una respuesta operante; en el caso de los seres humanos, por la velocidad de aprendizaje. Además, las tareas humanas de IL típicamente utilizan una tarea de enmascaramiento que oculta el verdadero propósito del experimento. Una manera de desarrollar la *validez de constructo* (véase el capítulo 9) es comparar distintas formas de la misma tarea; por ejemplo, sería imposible comparar la IL medida a través de medios conductuales y psicofisiológicos (p. ej., preexponer a un EC futuro antes de un experimento de condicionamiento clásico).

La prueba Stroop

Uno de los paradigmas experimentales más populares en toda la psicología es la tarea Stroop. Esta tarea requiere que el participante nombre el color de la tinta con la que está escrita una palabra. Por ejemplo, puede aparecer la palabra VERDE escrita en tinta roja: el participante debería contestar “rojo”. La tarea mide la distracción y la interferencia atencional: la palabra VERDE distrae del color rojo y decir “rojo” se hace más lento que si se utilizara tinta roja para escribir la palabra ROJO. Este efecto se ha atribuido a un conflicto de respuesta, aunque una falla en la inhibición de respuesta o una falla en atención selectiva también son explicaciones posibles. Los participantes que reprueban esta prueba tienen dificultades para concentrarse.

En psicología clínica, la tarea se ha modificado para formar la “tarea Stroop emocional”. En esta tarea, de nuevo se utilizan colores de tinta, pero en esta ocasión las palabras indican no colores sino palabras con carga emocional, tanto en sentido positivo (FLOR, AMOR, ARMONÍA) como negativo (CÁNCER, VERGÜENZA, SANGRE, ARAÑA); también se incluyen palabras neutrales para propósitos de comparación (LIBRO, CASA, OCÉANO). Ciertos padecimientos clínicos específicos muestran un marcado efecto de interferencia con esta tarea (p. ej., ansiedad, capítulo 15). Por ejemplo, el tiempo de reacción de fóbicos sociales a palabras congruentes con su padecimiento se disminuye de manera significativa (p. ej. TURBACIÓN) (Dalglish, 1995).



PREGÚNTESE

En el desarrollo de teorías neuropsicológicas, ¿cuáles son las ventajas principales de las medidas experimentales en comparación con las pruebas neuropsicológicas clásicas?

Estimulación magnética transcraneal (EMT)

En la actualidad, existe una nueva e interesante técnica en el juego de herramientas del neuropsicólogo que es capaz de temporalmente excitar e inhibir el procesamiento cerebral de voluntarios normales por medio del uso de un procedimiento seguro y no invasivo: la estimulación magnética transcraneal (EMT; Walsh y Pascual-Leone, 2003). Ahora se utiliza de manera común para el mapeo cerebral en seres humanos concientes (figura 8.11).

La EMT utiliza un poderoso campo magnético para inducir una corriente eléctrica en el interior del cerebro. Cuando la EMT estimula un área, se presenta una demora antes de que el área regrese a una capacidad funcional normal. Por ejemplo, al estimular con la EMT y después pedirle al participante que realice una tarea, los investigadores pueden determinar el área cortical específica necesaria para una operación cognoscitiva dada. En la actualidad, la EMT se está utilizando con la electrofisiología y con la neuroimagenología (véase capítulo 10) para evaluar la conectividad y excitabilidad de la corteza cerebral humana.

La EMT utiliza pulsos de campos magnéticos. Este procedimiento se sirve del hecho de que el cráneo es un buen aislante y los intentos del pasado para cambiar la actividad eléctrica dentro del cráneo han requerido de voltajes muy elevados, con poca oportunidad de un control fino o enfoque de los efectos. Sin embargo, los campos magnéticos



FIGURA 8.11

Aparato de estimulación magnética transcraneal. (Fotografía cortesía de la Magtism Company LTD.)

atraviesan los aislantes con poca dificultad y pueden inducir corrientes eléctricas en las neuronas.

Como se indicó en el capítulo 3, las membranas celulares conservan una diferencia de potencial entre el espacio intra y extracelular de aproximadamente -70 mV (donde la carga intracelular es más negativa) y un potencial de acción (despolarización) consiste en la disrupción de este potencial de reposo. Se puede utilizar un campo eléctrico externamente aplicado para cambiar el potencial de la membrana celular, estimulando la célula (por medio de su despolarización). Tal cambio en el potencial eléctrico se hace posible con el uso de los campos magnéticos: una inducción electromagnética. Dependiendo de la frecuencia de los pulsos, la EMT puede estimular o inhibir la corteza. El principio mediante el cual funciona la EMT es sencillo. Los campos magnéticos pueden inducir una corriente eléctrica: sencillamente a través del cambio del campo a lo largo del tiempo, cualquier transportador de carga (p. ej., iones en las células del cerebro) se ve influido a fluir, con lo que se crea una corriente eléctrica.

La primera EMT, que transmitía un pulso cada tres segundos, se desarrolló como herramienta de diagnóstico para neurólogos. Por ejemplo, se puede estimular el área motora del cerebro, induciendo un movimiento en el pulgar, lo que indica que las vías nerviosas se encuentran intactas: se pueden colocar electrodos electromiográficos (EMG; véase capítulo 9) en los músculos para registrar su activación. En la actualidad, las técnicas EMT permiten hasta 50 estímulos por segundo (EMT de tasa rápida o repetitiva, o EMTr).

Los campos magnéticos en la EMT se producen por medio del paso de corriente a través de una bobina de mano cuya forma determina las propiedades del tamaño del campo. La bobina está impulsada por una máquina que cambia las grandes cantidades de energía necesaria de manera precisa y controlada a frecuencias de hasta 50 ciclos por segundo. La bobina se sostiene contra la cabeza y el campo magnético pasa a través del cráneo al cerebro. Entonces, las pequeñas corrientes inducidas hacen que las áreas cerebrales debajo de la bobina se activen en mayor o menor grado, dependiendo de la intensidad.



PREGÚNTASE

¿Qué es lo que la EMT *no* puede revelar acerca de las relaciones estructura-función?

La EMT y la EMTr pueden influir en una variedad de funciones cerebrales: movimientos, percepción visual, memoria, tiempo de reacción, habla y estado de ánimo. Los efectos son temporales y duran sólo poco tiempo después de que ha cesado la estimulación. Hasta el momento, la EMT parece no tener efectos adversos; aunque sigue existiendo la posibilidad de que podría inducir una convulsión en raras ocasiones (se han desarrollado procedimientos de prueba estandarizados para minimizar esta posibilidad). La EMT se ha utilizado como técnica terapéutica para la depresión (véase capítulo 14) aunque estas investigaciones aún se encuentran en fase preliminar.

Disociaciones sencillas y dobles

La parte final del presente capítulo se enfrenta a una cuestión lógica básica que permea la totalidad de la neuropsicología: cómo relacionar la estructura cerebral con la función psicológica (figura 8.12). Imagine que lleváramos a cabo un estudio neuropsicológico y encontráramos que una lesión en el área cerebral X se asocia (correlaciona) con una alteración en el desempeño de la función psicológica A, pero no la B. Podríamos concluir que el área X es responsable de la función A, pero no de la B. Esto sería un ejemplo de una *disociación sencilla* de funciones. Podríamos concluir que la función B se encuentra mediada por otra área cerebral (desconocida). Pero, espere un momento: existe la posibilidad de que la función B esté relacionada con el área X (tal vez la función A es más difícil que la función B y por esta razón parece verse más afectada por una lesión en el área X). Además, si encontráramos que un daño en el área X alterara las funciones A y B, esto podría deberse a un efecto general sobre el desempeño (p. ej., al producir una falta de motivación). En ambos casos, hay considerables dudas acerca de la verdadera relación entre la estructura cerebral y la función. La manera de resolver este acertijo es buscar una *disociación doble* (un concepto introducido por Teuber en 1955).

En términos más formales, se encuentra una *disociación doble* cuando se puede demostrar que el daño a la región X_1 del cerebro sólo altera la función Y_1 ; y que el daño a la región X_2 sólo altera Y_2 (X_1 no altera Y_2 ; X_2 no altera Y_1). Dado este patrón de efectos, podemos estar confiados de que no estamos lidiando con un efecto generalizado donde X_1 y X_2 alteran Y_1 a Y_n , o con alguna otra imprecisión (p. ej., la dificultad de la tarea). Por tanto, una disociación doble indica: *a*) que las dos funciones seleccionadas no cuentan con procesos cognoscitivos que se traslapan; y *b*) que las áreas cerebrales dañadas alteran a sólo una de estas funciones cognoscitivas de manera selectiva.

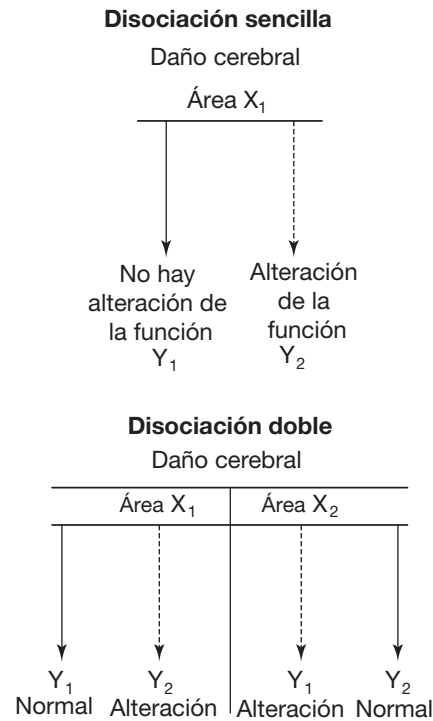


PREGÚNTASE

¿Por qué es que la disociación doble se considera un hallazgo tan preciado en la investigación neuropsicológica?

Conclusión

El daño cerebral selectivo proporciona un “experimento natural” y una oportunidad para relacionar la estructura cerebral con las funciones psicológicas; y las baterías estandarizadas de pruebas neuropsicológicas ofrecen el medio para evaluar estas funciones y para identificar deficiencias al comparar las puntuaciones de los pacientes con los datos normativos obtenidos a partir de poblaciones normales y grupos clínicos. Tal evaluación es importante en el diagnóstico e identificación de deficiencias específicas y tiene una especial importancia en el diseño de programas de rehabilitación. Las pruebas conductuales se pueden utilizar para sondear funciones, permitiendo la exploración de preguntas específicas de la investigación neuropsicológica dentro de la población normal (p. ej., esquizofrenia; véase capítulo 16). Además de las pruebas, están surgiendo nuevas técnicas que permiten lesiones experimentales y temporales de la corteza a fin de explorar sus funciones (p. ej., EMT). Con la creciente disponibilidad de tecnología

**FIGURA 8.12**

Definiciones de disociación sencilla y de disociación doble.

neuroimagenológica (véase capítulo 10) existe un mayor campo de acción para asociar deficiencias neurológicas específicas con deficiencias psicológicas específicas de manera más precisa; éste es otro ejemplo de cómo se combinan diferentes enfoques para aumentar la confiabilidad y precisión de diagnósticos y tratamientos. La parte III incluye ejemplos de la manera en que se utilizan estas pruebas neuropsicológicas para el estudio de trastornos clínicos.

Se debe ejercer con cautela al interpretar los datos neuropsicológicos. Como en el caso de otras técnicas (p. ej., neuroimagenología), los datos son esencialmente correlativos y con frecuencia es difícil —y a veces imposible— interpretarlos con cualquier grado de confianza. Por ejemplo, si el área dañada x se asocia con la función alterada y , esto se podría deber a que el circuito neural que media la función y (digamos, el área z) casualmente pasa a través del área x ; es más que probable que esto represente un problema cuando el daño cerebral es difuso, afectando a más de un área o circuito. Sin embargo, se debe tener en cuenta la estadística inferencial básica: correlación no implica causalidad. Como se discute en el capítulo 11, la única manera de solventar este problema es utilizando un enfoque neurofisiológico, donde la investigación directa del cerebro permite las condiciones experimentales necesarias para permitir inferencias causales sólidas; no obstante, una gran cantidad de este tipo de investigación invasiva es imposible de llevar a cabo con seres humanos. A pesar de estas salvedades, los procedimientos neuropsicológicos proporcionan información importante acerca de los efectos del daño cerebral, lo que ayuda al desarrollo de modelos teóricos de las relaciones estructura-función así como con el diseño de programas de rehabilitación clínicamente efectivos.

Preguntas de aprendizaje

1. ¿Qué revela el daño cerebral accidental acerca de las relaciones estructura-función que no se puede obtener a través de cualquier otro medio?
2. ¿Cómo es posible que los pacientes con “cerebro escindido” parezcan comportarse como si su cerebro estuviera intacto?
3. ¿La neuroimagenología ha reemplazado la necesidad de pruebas neuropsicológicas?
4. ¿De qué manera es que los procedimientos conductuales (p. ej., la inhibición latente) contribuyen a la neuropsicología?
5. ¿Qué revela la disociación doble acerca de las relaciones estructura-función?

Notas

- 1 Los detalles que rodean este caso están cundidos de errores. Esto inició en el *Boston Post*, que reportó que la circunferencia, no el diámetro, era de 3 cm en un extremo; sabemos las dimensiones exactas porque ahora el hierro se encuentra en exhibición en la Escuela de Medicina de la Universidad de Harvard, Estados Unidos, donde también se encuentra almacenado el cráneo (sin embargo, su nombre está mal escrito “Phinehas”). Mucho de lo que se ha escrito acerca de su vida después del traumatismo es inventado o malinterpretado (Macmillan, 2000b).
- 2 Es habitual referirse a los pacientes neuropsicológicos por sus iniciales a fin de preservar su confidencialidad.
- 3 Una perspectiva alterna al papel del daño al hipocampo es el de la “hiperamnesia catastrófica” (Gray y McNaughton, 2000): según este punto de vista, las memorias se encuentran almacenadas, pero el problema es uno de recuperación. Según estos autores, el hipocampo resuelve conflictos entre posibles salidas de información. En la amnesia anterógrada, el hipocampo dañado no resuelve este conflicto de manera adecuada, por lo que el paciente es incapaz de recuperar la información almacenada. El hecho de que este tipo de daño al hipocampo no altere las memorias procedimentales (de “cómo”) se explica por el hecho de que este tipo de memorias no tiene componentes conflictivos: sencillamente son una secuencia de entradas-salidas.
- 4 Una parodia cómica de este tipo de conducta conflictiva se puede ver en la cinta *El Dr. Strangelove*, en el que el Dr. Strangelove tiene que utilizar una mano para controlar a la otra cuando trata de hacer el saludo Nazi. Este personaje de Peter Sellers no tenía cerebro escindido, pero había una relativa independencia entre ambos hemisferios y, por tanto, una independencia relativa entre ambas mentes, lo que se utilizó para efectos artísticos en la cinta. De manera menos evidente, todos tenemos dos mentes, que aparentan ser una sola porque por lo general trabajan de manera tan fluida en conjunto.
- 5 Los debates relacionados con la separación de mentes en el cerebro han motivado a filósofos y psicólogos durante cientos de años; y también ha encontrado expresión en la imaginación popular a través de novelas tales como *El Dr. Jeckyll y el Sr. Hyde* (una transformación del carácter inducida de manera psicofarmacológica); se piensa que esta novela está inspirada en un respetable funcionario de la ciudad de Edimburgo quien, por las noches, se dedicaba al crimen para satisfacer sus instintos más bajos.

- 6 En la investigación acerca de la psicofisiología del estrés, es común utilizar la aritmética mental para inducir un estado de estrés (sin embargo, el PASAT está diseñado para minimizar el estrés, aunque de todos modos se encuentra presente en muchas personas incluso con los problemas aritméticos más sencillos).
- 7 Aunque estas medidas conductuales y psicofisiológicas no están diseñadas para utilizarse con el propósito de realizar diagnósticos psicofisiológicos clínicos, aún así se utilizan en ocasiones para indicar la presencia de patologías cerebrales (p. ej., las deficiencias en estas tareas se han utilizado por testigos expertos en los tribunales para sustentar la afirmación de que el acusado padece de alteraciones en funcionamiento psicológico). Por razones que se discuten en la parte III, es probable que no se justifiquen las evaluaciones basadas en estas medidas de casos individuales.

Lecturas adicionales

Lezak, M. D. (1995). *Neuropsychological Assessment*. Oxford: Oxford University Press.

Whishaw, K., Kolb, B. & Whishaw, I. Q. (2003). *Fundamentals of Human Neuropsychology*. New York: W. H. Freeman.

Wilson, B. A. (1999). *Case Studies in Neuropsychological Rehabilitation*. Oxford University Press.

Psicofisiología

OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

El lector podrá:

1. Discutir la importancia de las cuestiones de medición en un contexto de confiabilidad y validez.
2. Describir los principales índices de las funciones psicológicas del sistema nervioso periférico.
3. Evaluar el papel de los procedimientos psicofisiológicos en el condicionamiento clásico y en la detección de mentiras.
4. Explicar la manera en que se utiliza la psicofisiología para examinar la integridad de los sistemas cerebrales en la psicopatología.
5. Describir la forma en que se utilizan los análisis psiconeuroinmunológicos para evaluar las reacciones al estrés agudo.

Por tradición, los estudios biológicos de los seres humanos han dependido de un acervo de técnicas que han intentado inferir estados psicológicos a partir de medidas fisiológicas de la superficie del cuerpo: éste es el campo de la *psicofisiología*. Sin embargo, dicho acervo se ha ampliado enormemente en la actualidad a causa del desarrollo de las técnicas *neuroimagenológicas*, las cuales nos dejan ver el interior del cerebro, lo que permite la medición de las estructuras anatómicas y analizar sus funciones (véase el capítulo 10). A pesar de que las técnicas de neuroimagenología han abierto todo un campo nuevo de estudios neurocientíficos, no han reemplazado los enfoques neurofisiológicos tradicionales, mismos que nos ofrecen descubrimientos relativamente económicos, no invasivos y únicos relacionados con todo un rango de importantes fenómenos psicológicos.

Según Cacioppo y Tassinary (1990, p. ix),

La psicofisiología representa el estudio científico de fenómenos cognoscitivos, emocionales y conductuales relacionados con y revelados a través de principios y eventos fisiológicos.

El presente capítulo examina un número de estas técnicas psicofisiológicas tradicionales, así como sus aplicaciones para responder a importantes preguntas psicológicas. Su enfoque se centra en la medición de los sistemas periféricos (con la excepción de los movimientos oculares, que formalmente se encuentran bajo el control del sistema nervioso central); el siguiente capítulo se enfoca en la medición directa de la actividad cerebral.

Cuestiones de medición

La psicofisiología se interesa por dos tipos de relaciones causa-efecto. En ocasiones, la estimulación psicológica (p. ej., estrés por presión de tiempo) es el factor causal (es decir, la *variable independiente*, VI) y la respuesta fisiológica (p. ej., frecuencia cardiaca) es el efecto (es decir, la *variable dependiente*, VD). En otras ocasiones, una manipulación fisiológica (p. ej., fármacos) sirve como la VI causal y la respuesta psicológica (p. ej., enfoque de la atención) es la VD del efecto. No obstante, en ambos casos es importante que las variables de resultado (VD) se ajusten a un número de principios de medición significativos.

Puntuación verdadera

En todas las ciencias, pero especialmente en el caso de las ciencias fisiológicas y psicológicas, las respuestas *observadas* (es decir, efectos; las variables que se están midiendo) se integran de dos componentes principales: *varianza verdadera* y *error*. Así,

$$O = V + e$$

donde:

O = respuesta observada (o varianza observada)

V = varianza verdadera

e = error (que es la diferencia entre O y V); se asume que el error es aleatorio, es decir, que fluctúa de manera aleatoria cerca de la puntuación verdadera.

A fin de ilustrar este punto, supongamos que la media de su pulso en reposo es de 70 pulsaciones por minuto; ésta es la *verdadera* frecuencia de su pulso. Ahora, ¿qué lectura obtendríamos si midiéramos su pulso en 10 ocasiones? No obtendríamos, ni esperaríamos obtener, una serie de 10 mediciones de 70. En toda probabilidad, obtendríamos algo similar a la siguiente serie: 65, 72, 73, 71, 64, 70, 74, 72, 74, 74. (Estos datos proporcionan una media de 70.) Cada día es probable que su frecuencia de pulso *observada* sea ligeramente distinta de su frecuencia de pulso *verdadera* (que podríamos determinar con absoluta precisión por medio de un gran número de ensayos); esta diferencia es el *error*. El error puede surgir a causa de una variedad de fuentes: es posible que se haya sentido alterado en alguno de los días de prueba, o tal vez su organismo se encontraba luchando en contra de alguna infección bacteriana, o es posible que el investigador no haya fijado el dispositivo de registro con la suficiente firmeza. Vivimos en un mundo imperfecto y nuestras mediciones psicofisiológicas también son imperfectas: la imperfección en la medición es la norma cuando se toma una muestra de observaciones de una población de todas las observaciones posibles. Es algo con lo que tenemos que vivir; sin embargo, podemos estimar la precisión de nuestros cálculos.

Estos principios no son en nada distintos de aquellos que se encuentran en cualquier otra área de la psicología, pero en el caso de la psicofisiología son de especial

importancia porque es frecuente que exista una gran variación (error estadístico) que proviene de: *a*) la naturaleza de los sistemas fisiológicos, y *b*) la sensibilidad del equipo de registro. Por ejemplo, las respuestas de conductancia de la piel y de frecuencia cardíaca son muy sensibles a eventos ambientales transitorios; por lo tanto, se necesita un número suficiente de ensayos experimentales para garantizar que la varianza verdadera sea mayor que la varianza del error. Por el lado del registro, surgen problemas porque los participantes se mueven o tosen y también existe el problema de los cambios no específicos de respuesta a lo largo del experimento; por ejemplo, puede haber una reducción gradual en la respuesta debido a una aclimatación a la situación de prueba, algo bastante independiente de las manipulaciones experimentales específicas. Por estas razones, se requiere de diseños experimentales rigurosos y de análisis estadísticos adecuados en la recolección e interpretación de datos psicofisiológicos y, por supuesto, se necesita de investigadores adecuadamente capacitados.

Confiabilidad

El concepto y la medición de la confiabilidad se relacionan con el grado en que las medidas observadas corresponden a la varianza de la puntuación verdadera; cuanto más cercana la correspondencia, mayor el coeficiente de confiabilidad. Así, la confiabilidad es una condición necesaria de una medición adecuada. Se conoce la manera de mejorar la confiabilidad: aumentar el número de muestras obtenidas; éste es un principio general de la psicología que se conoce con el nombre de *agregación de datos* (Epstein, 1979). Es sencilla la razón por la que más lecturas aumentan la confiabilidad: se asume que la varianza del error es aleatoria y que fluctúa alrededor de la puntuación verdadera; por tanto, tiene valores positivos y negativos, y a lo largo de una serie más larga de mediciones, estas desviaciones positivas y negativas de la puntuación verdadera se anulan entre sí, dejando expuesta una puntuación observada que se acerca a la puntuación verdadera.

La confiabilidad se refiere a la estabilidad de la medida. Una medida estable es: *a*) repetible, *b*) confiable y *c*) homogénea (es decir, cada lectura individual mide una gran porción de la varianza verdadera). Aquí, examinaremos dos subtipos principales de confiabilidad. La *consistencia interna* se refiere al grado al que dos lecturas separadas miden la varianza verdadera (p. ej., todas las lecturas que tienen por intención medir la excitación fisiológica deberían tener una alta correlación entre sí; el que verdaderamente midan la excitación fisiológica es una cuestión distinta de validez). La *confiabilidad test-retest* se refiere a la estabilidad de las medidas a lo largo del tiempo (p. ej., lecturas que parecen medir la excitación fisiológica de manera confiable en una ocasión también deberían medirla en otra): correlacionar las puntuaciones obtenidas en las dos ocasiones proporciona un coeficiente de confiabilidad test-retest. Si no se puede demostrar que la medición es confiable —es decir, que proporciona una medición precisa— entonces no puede ser válida.

Validez

La validez se refiere al grado en que una medida se relaciona con el constructo que pretende medir; en otras palabras, el grado en que las puntuaciones observadas miden la varianza verdadera *teórica*. Por ejemplo, una medición fisiológica de excitación debería relacionarse con procesos de excitación y no excitación. La validez se divide en subtipos. *a*) La *validez de contenido* se refiere al juicio de expertos en cuanto a la validez de la medida fisiológica utilizada para indexar alguna función psicológica (esta forma de validez no prueba que la medida es válida, pero por lo general es un buen inicio para seleccionar medidas posibles de entre una variedad mucho mayor de mediciones). *b*) La *validez de*

criterio se refiere a la capacidad que una medida fisiológica tiene para relacionarse de manera empírica con funciones psicológicas, ya sea de manera concurrente (es decir, *validez concurrente*) o en el futuro (es decir, *validez predictiva*). c) La *validez de constructo* comprende una red de conceptos teóricos y datos empíricos que proporcionan el fundamento teórico de la medida fisiológica: ésta es la forma más importante de validez, ya que proporciona la fundamentación científica para el uso de la medición operacional de un proceso psicológico central.¹



¿Por qué tienen importancia las cuestiones de medición en la psicofisiología?

Sistemas psicofisiológicos

Teniendo en mente estas importantes cuestiones de medición, pasemos al examen de algunas de las técnicas psicofisiológicas más ampliamente utilizadas.

El sistema electrodérmico

La actividad electrodérmica (AED) es uno de los más ampliamente utilizados —y algunos dirían abusados— sistemas de respuesta fisiológica dentro de la psicofisiología. Se descubrió en la década de 1870 gracias a Vigouroux, quien midió los niveles de reposo (tónicos) de resistencia cutánea en varios grupos de pacientes; más adelante, en el decenio de 1880, Fere encontró que al pasar una pequeña corriente eléctrica entre dos electrodos colocados sobre la superficie de la piel, se podía medir un descenso momentáneo en la resistencia de la piel (Dawson, Schell y Filion, 1990). Ahora es común utilizar la *conductancia* eléctrica más que la *resistencia* como el método preferido para medir los cambios en la transmisión eléctrica entre dos electrodos: éste es el nivel de conductancia de la piel, NCP; las respuestas fásicas a los estímulos se denominan respuesta de la conductancia de la piel (RCP). El NCP y la RCP dependen de la activación de las glándulas sudoríparas, que están inervadas por la rama simpática del sistema nervioso autónomo (SNA; véase el capítulo 3). La conductancia de la piel se mide al colocar dos electrodos en un mismo dedo (p. ej., el dedo índice). (La AED solía conocerse más comúnmente como respuesta galvánica de la piel, RGP.) NCP/RCP se han utilizado ampliamente en la psicología biológica porque se han asociado con los sistemas de emoción, alerta y atención.

Nivel de conductancia de la piel (NCP)

Como ejemplo del uso del NCP, Wilson (1990) midió los NCP de personas introvertidas y extrovertidas durante el curso de un día. Ciento once participantes portaron un medidor de conductancia cutánea alimentado con baterías a lo largo del día y cada hora registraban su NCP. Este sencillo aparato fue suficiente para mostrar que las personas introvertidas estaban más alertas durante la primera parte del día y las extrovertidas durante la parte posterior del día. El patrón de los hallazgos se muestra en la figura 9.1.

Estos datos muestran uno de los problemas que tiene el NCP. Se correlaciona con la edad: las personas mayores tienden a tener menos glándulas sudoríparas (en esta muestra también tuvieron una tendencia a ser más introvertidos, lo que obligó a que se realizara una corrección por edad para mostrar la diferencia introvertidos-extrovertidos de manera clara).

Respuesta de conductancia de la piel (RCP)

Los niveles generales de alerta, según se miden por medio del NCP, no siempre son de gran interés. A menudo, el investigador está interesado en la respuesta de conductancia

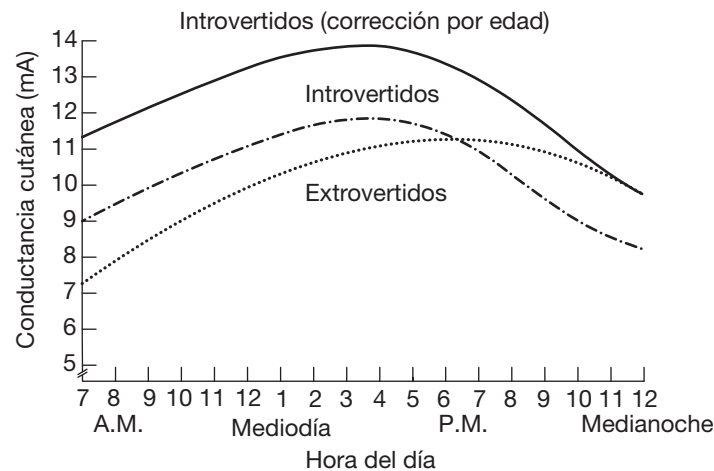


FIGURA 9.1

Efectos del horario. Datos de Wilson (1990) que muestran el nivel de conductancia de la piel (NCP) a lo largo del día en introvertidos y extrovertidos. Estos datos muestran los efectos del horario, diferencias en personalidad y efectos de la edad (es decir, las personas mayores tienden a tener menos glándulas sudoríparas; en el ejemplo proporcionado, también eran más introvertidas).

de la piel (RCP) a estímulos específicos y discretos. Blair (1999) analizó las respuestas fisiológicas de niños ($N = 42$) con problemas emocionales y conductuales y en riesgo de desarrollar psicopatía. A estos niños se les mostraron tres tipos de diapositivas (amenazantes, angustiantes y neutras). Las diapositivas se presentaron durante 8 segundos, con un espacio de 10-20 segundos (el intervalo interensayo, IIE) entre cada diapositiva. Se compararon las RCP contra las RCP de línea base medidas antes de la presentación de la diapositiva. La magnitud RCP se definió como la diferencia mayor a partir de la línea base ocurrida entre 1 y 5 segundos después de la presentación de la diapositiva. Según la teoría de psicopatía del *mecanismo de inhibición de la violencia* (MIV, siglas en inglés) de Blair —que argumenta que los psicópatas son insensibles a las señales de angustia de los demás (p. ej., llanto y señales de sumisión, que por lo general sirven para atenuar o dar por terminada cualquier violencia adicional)— los niños propensos a la psicopatía no mostraron mayores RCP a las diapositivas angustiosas (en comparación con las diapositivas neutras), pero los niños control sí lo hicieron. Sin embargo, estos niños propensos a la psicopatía sí mostraron RCP normales a las diapositivas amenazantes, indicando que su déficit es específico a señales de angustia.

Parámetros RCP

Una vez que se ha medido la RCP es necesario tomar una decisión en cuanto a la mejor medida para resumir la respuesta. La RCP es compleja y, aunque a menudo se toman mediciones sencillas, como en el caso del estudio de Blair (1999), también hay otras elecciones posibles. La naturaleza de la RCP se muestra en la figura 9.2.

Es posible decidir que se mida la *latencia de inicio de la respuesta* (es decir, el tiempo que se tarda en presentarse el inicio de la respuesta después de la presentación del estímulo), la *latencia de tiempo de elevación* (el tiempo entre la presentación del estímulo y la amplitud máxima), la *amplitud máxima*² (el punto máximo de respuesta) y el *tiempo de recuperación* (el tiempo que se lleva regresar a algún nivel especificado). Estas mediciones representan distintas fuentes de información y dependen de la naturaleza del estímulo presentado. Por ejemplo, un estímulo altamente emotivo puede tener un amplio

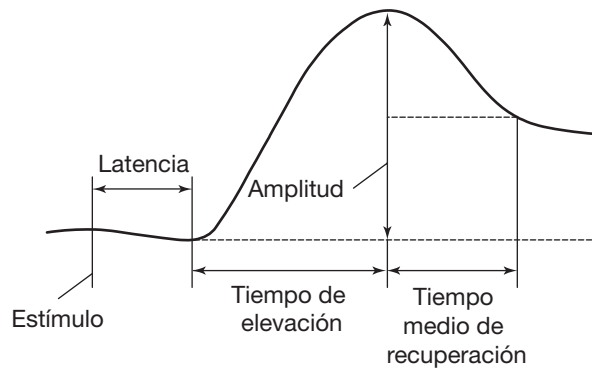


FIGURA 9.2

Parámetros de la RCP. La respuesta de conductancia de la piel (RCP) es una onda compleja integrada por un número de componentes: (1) a partir de la presentación del estímulo evocador hasta el inicio de la respuesta, *latencia de inicio de la respuesta*; (2) desde el momento de la presentación a la amplitud máxima, *latencia de tiempo de elevación*; (3) el punto máximo alcanzado, *amplitud máxima*; y (4) el tiempo que tarda la respuesta a regresar a valores de línea base, *tiempo de recuperación*, con frecuencia medido en términos de *tiempo medio de recuperación*. Aunque estos componentes tienden a estar correlacionados, a menudo reflejan procesos distintos y reflejan la naturaleza del estímulo evocador.

tiempo de recuperación y ésta puede ser la mejor medida del grado de procesamiento (las personas emotivas tienden a tardarse más para recuperarse de una experiencia que induce emociones).

Interpretación de datos electrodérmicos

Existen varias cuestiones que deben tomarse en cuenta al utilizar registros de conductancia de la piel.

Primero, existen diferencias individuales considerables en el NCP de reposo y diferencias importantes en la RCP. Uno de los problemas del NCP se relaciona con la Ley del Valor Inicial, que afirma que los niveles tónicos (vagamente definidos como de reposo) de un sistema de respuesta influyen en las reacciones fásicas de dicho sistema. Imagine un paciente altamente ansioso que se encuentra en un estado de alerta crónico. Si el investigador se interesa por analizar si este paciente es más reactivo a la presentación de estímulos desagradables, es posible que le muestre a este paciente diapositivas desagradables y diapositivas neutras (de control) y que compare sus RCP a estas diapositivas con aquellas mostradas por un grupo control. Bajo estas condiciones, podría hallar que el paciente ansioso muestra una RCP *más débil* ante las diapositivas desagradables (definida como la diferencia entre la línea base anterior al estímulo y la amplitud real). Sin embargo, este resultado inesperado puede deberse al hecho de que los valores iniciales del NCP del paciente eran tan elevados que difícilmente podían aumentar mucho más; en contraste, el NCP de los pacientes menos ansiosos (de control) tenía un mayor potencial de aumento.

Con frecuencia se encuentra un efecto similar en individuos altamente alertas que muestran una reducción en sus niveles de alerta aparentes cuando se les administra un estimulante psicológico (p. ej., cafeína). Por ejemplo, Smith, Rypma y Wilson (1981) encontraron que al utilizar cafeína (vs. un placebo) para inducir la alerta, se presentaba una enorme excitación de línea base y fásica en individuos introvertidos bajo la condición de placebo y que este efecto se invertía bajo la condición de cafeína, en la que los individuos extrovertidos mostraban la mayor sensibilidad mientras que los sujetos introvertidos, en efecto, exhibían una reducción.

Segundo, con frecuencia los NCP muestran una alteración variable a lo largo de la sesión de prueba. Cuando primero se conecta al participante experimental, se encuentra en un estado de cierta excitación y se lleva un tiempo para que se habitúe al novedoso ambiente de prueba. Por lo general, se proporciona un silencioso periodo de habituación (una *sesión de habituación*) a fin de estabilizar el NCP. Sin embargo, los distintos participantes requieren diferentes lapsos de habituación para alcanzar un criterio dado de estabilidad; y una vez que se inicia el experimento propiamente dicho, la presentación del estímulo produce una alteración ascendente gradual. Por tanto, en ocasiones es difícil establecer un NCP de línea base contra el cual se pueda comparar la respuesta (RCP). Este problema se agudiza notablemente en aquellos experimentos que utilizan estímulos (EI) aversivos (desagradables; p. ej., ruidos fuertes) para estudiar los procesos del temor (p. ej., condicionamiento clásico del temor; véase más adelante).

Tercero, la RCP es una respuesta inespecífica: es una medida de alerta (emocional) independiente de la valencia (agrado vs. desagrado) del estímulo evocador. Si en este momento usted piensa en una imagen desagradable, su RCP aumenta; si piensa en una imagen agradable, también aumenta; y si usted se ve confrontado con un estímulo neutro, pero novedoso, también aumentará. Por tanto, la simple presencia de una RCP no dice nada acerca de la naturaleza específica del proceso psicológico subyacente: sencillamente indica que se ha generado un estado inespecífico de alerta/emoción. No obstante, la RCP es una medida altamente sensible de la respuesta emocional y, cuando se utiliza dentro de un diseño experimental riguroso, puede proporcionar información muy poderosa acerca de los procesos psicológicos internos (véase adelante).

El costo económico del equipo AED es modesto, lo que lo convierte en una herramienta ampliamente disponible en la psicofisiología que se puede utilizar para estudiar un amplio rango de procesos psicológicos. Es de especial utilidad en las investigaciones de la respuesta de orientación y de habituación (véase el capítulo 7).



¿El amplio uso de la actividad electrodérmica se basa más en su conveniencia práctica o en principios bien fundamentados?

Frecuencia cardíaca

El sistema cardiovascular transporta sangre a los diversos órganos y tejidos del cuerpo e incluye el corazón, vasos sanguíneos y complejos mecanismos de control que regulan sus funciones. El latido del corazón es un suceso electroquímico y los impulsos eléctricos generados por células especializadas dentro del corazón (células marcapasos) inician la contracción mecánica del músculo cardíaco. La transmisión ordenada de actividad eléctrica a lo largo de las diversas porciones del corazón genera un campo eléctrico que fácilmente se puede detectar y medir por medio de electrodos que se colocan sobre la superficie del cuerpo. El *electrocardiograma* (ECG) es una representación gráfica del patrón estereotípico de la actividad eléctrica generada por el corazón durante cada latido (figura 9.3).

El corazón está formado por cuatro cámaras que funcionan como dos bombas en serie. La bomba derecha está compuesta del atrio o aurícula derecha y del ventrículo derecho; la bomba izquierda se compone del atrio o aurícula izquierda y del ventrículo izquierdo. El latido del corazón es complejo y comprende un número de componentes distintos que se relacionan con las cámaras separadas que bombean dentro del corazón. Los componentes principales son: *a*) la *onda P*, que corresponde a la despolarización de los atrios; *b*) el *complejo QRS*, que corresponde a la despolarización de los ventrículos; y *c*) la *onda T*, que corresponde a la repolarización de los ventrículos. Estos componentes son esenciales para detectar enfermedades del corazón, pero por lo común no se analizan en los estudios psicológicos del mismo, los cuales tienden a concentrarse en la frecuencia cardíaca por algún tiempo.

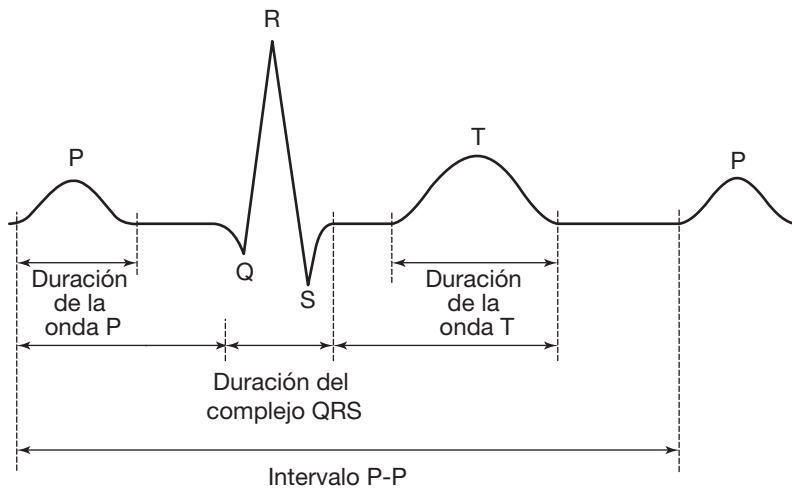


FIGURA 9.3

Respuesta de *electrocardiograma* (ECG), que muestra los diversos componentes que corresponden al latido del corazón.

El corazón está inervado por las ramas tanto simpáticas como parasimpáticas del sistema nervioso autónomo. Un aumento en la frecuencia cardiaca es el resultado de un ascenso en la actividad simpática, de una desaceleración en las acciones parasimpáticas o de ambas. Los factores psicológicos que alteran el equilibrio simpático/parasimpático alteran la frecuencia cardiaca. Así, las mediciones de la frecuencia cardiaca sólo se pueden interpretar como un reflejo del resultado neto de la interacción entre ambas ramas del SNA.

Al igual que en el caso de la actividad de conductancia de la piel, el equipo para monitorear la frecuencia cardiaca (FC) es relativamente económico de comprar y fácil de utilizar y es por esta razón que se utiliza ampliamente en la psicofisiología. No obstante, como en el caso de la conductancia de la piel, la interpretación de la frecuencia cardiaca se debe realizar con cautela y se necesitan un riguroso diseño experimental y análisis estadísticos adecuados para inferir el estado psicológico subyacente a la respuesta.



¿Por qué se utiliza ampliamente la frecuencia cardiaca en los estudios psicofisiológicos?

Mediciones de conductancia de la piel y de frecuencia cardiaca en el condicionamiento clásico

Un uso que se ha dado a las mediciones tanto de conductancia de la piel (RCP) como de frecuencia cardiaca (FC) es en estudios de condicionamiento clásico. A menudo se utilizan la RCP y la FC como medidas dependientes (resultados) en estudios humanos acerca de los efectos de la intensidad del EI y la disposición de estímulos (véase el capítulo 7). En un paradigma diferencial de condicionamiento clásico, se presenta a los individuos con dos tipos de estímulos condicionados: EA+ (estímulo apareado con el EI) y EA- (estímulo no apareado con el EI). Los EA pueden comprender estímulos con disposición (serpientes y arañas) o estímulos sin disposición (flores y hongos); el EI puede ser un leve choque eléctrico o un ruido estrepitoso. El condicionamiento clásico predice que los participantes formarán una asociación únicamente entre el EI choque/ruido y el EA en el caso del estímulo apareado (EA+); el estímulo no apareado (EA-) no se condiciona y por tanto no exhibe una RCP. La RCP y la FC son idóneos para medir este efecto del condicionamiento clásico.

Típicamente, un experimento humano consta de tres fases. *a)* Durante la *fase de habituación* se presentan los EA futuros por sí mismos y, después de una respuesta inicial de orientación, la RCP se habitúa y se estabiliza el NCP. *b)* Durante la *fase de adquisición*, la mitad de los estímulos se aparea con el EI (EA+) y la otra mitad no se aparea. Los participantes desarrollan una respuesta condicionada anticipatoria (RC) ante el EA+, es



PREGÚNTASE

¿Por qué es tan importante un diseño experimental riguroso en la interpretación de hallazgos de conductancia de la piel y de frecuencia cardíaca?

decir, muestran efectos en RCP y FC ante la presentación del EA+, pero antes del EI (que evoca una respuesta incondicionada, RI). La diferencia en RCP/FC ante los EA+ y EA- se toma como la fortaleza del condicionamiento. c) Durante la *fase de extinción*, cuando se rompe la conexión entre EA+/EI (es decir, ya no se presenta el EI), se da un descenso gradual en la RC hasta que, al menos en teoría, la RC desaparece por completo; el tiempo que se lleva extinguir una RC es un componente importante en los modelos clínicos de la ansiedad (véase el capítulo 15). Tales paradigmas de condicionamiento clásico ilustran la utilidad de la RCP y la FC como mediciones operacionales del grado de activación emocional generada por estímulos condicionados de manera clásica.

La RCP y la FC también son útiles para detectar respuestas fisiológicas evocadas por estímulos que se presentan por debajo del umbral de la conciencia activa. Ésta es una cuestión importante en cuanto a la conciencia en estudios de condicionamiento humano (véase el capítulo 15); en este sentido, el uso de la RCP y la FC puede proporcionar información no disponible ni a través de autoinformes verbales, ni por medio de otros métodos conductuales o fisiológicos.

Electromiografía

Los animales interactúan con el ambiente a través del sistema motor esquelético y ya en el capítulo 4 se discutió la forma en que la actividad eléctrica provoca la contracción de los músculos. Esta actividad eléctrica se puede medir a través de la colocación de electrodos sobre la piel que cubre a dichos músculos, un procedimiento conocido como *electromiografía* (EMG). Existen muchas aplicaciones de la EMG en la medición de actividad y tensión muscular. La presente discusión de la EMG se centra en los músculos faciales y su significado en importantes funciones psicológicas.

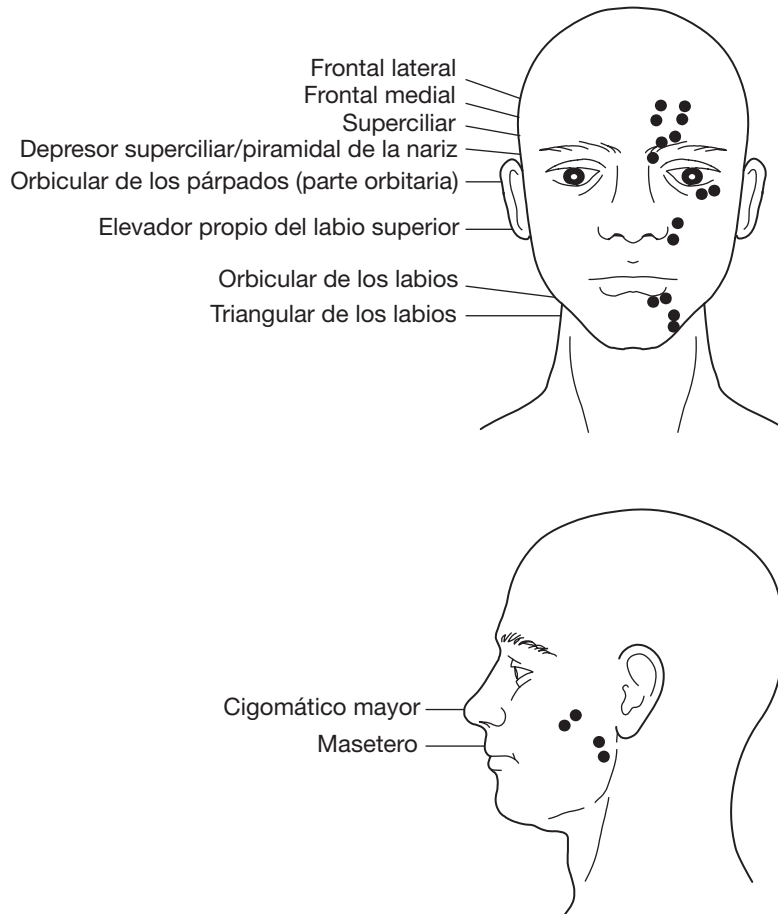
La cara contiene un gran número de músculos (20) que controlan las expresiones faciales y las reacciones defensivas; en la figura 9.4 se muestra la colocación de electrodos a fin de detectar distintos tipos de expresiones. La cara proporciona una rica fuente de información, mucha de la cual no es evidente para el observador inexperto e incluso para el observador capacitado; gran parte de esta información se perdería sin el uso de la EMG. Los músculos de la cara están controlados por el séptimo nervio craneal y su interacción produce un número enorme de expresiones faciales.

Emociones faciales

La selección natural ha moldeado a los músculos faciales de tal forma que producen gestos que transmiten información acerca de nuestras intenciones y estados emocionales. Las expresiones faciales no necesitan de conciencia activa ni de control alguno, e incluso se activan cuando se presentan estímulos por debajo del umbral de la conciencia activa. La EMG es extremadamente sensible a la activación eléctrica de los músculos faciales. Como muestran los ejemplos que se presentan adelante, la EMG puede diferenciar entre expresiones faciales verdaderas y falsas y puede medir la actividad muscular que imita (es decir, refleja) las expresiones faciales de otros (Dimberg y Ohman, 1996). Después de un condicionamiento clásico exitoso, utilizando caras enojadas como EA, se evidencia un patrón específico de EMG facial (ésta es la respuesta condicionada, RC); en el caso de las caras enojadas, se observa mayor actividad del músculo superciliar.

Aunque existe la posibilidad de emplear técnicas de video en cámara lenta para la medición de expresiones faciales, la EMG es más sensible. Por ejemplo, la EMG puede detectar la actividad eléctrica en músculos que no generan expresiones faciales claramente definidas; y la EMG puede detectar expresiones faciales que se presentan durante periodos extremadamente breves (es decir, milisegundos).

FIGURA 9.4



Músculos faciales. Algunos de los principales músculos que comprenden la compleja musculatura de la cara implicada en la expresión de las emociones.

En general, un aumento en la actividad del *músculo superciliar* acompaña las emociones negativas, y un aumento en la actividad del *músculo cigomático mayor* acompaña las emociones positivas. La medición de estos músculos es de especial importancia en la discriminación entre expresiones faciales falsas y verdaderas.

Verdades y mentiras

Ekman (2001) es famoso por su trabajo con expresiones faciales universales y ha desarrollado procedimientos para detectar expresiones faciales verdaderas y falsas. Resulta que es mucho más fácil expresar emociones verdaderas que fingir expresiones falsas. De hecho, las emociones ocultas, que a menudo se enmascaran por medio de emociones falsas, presentan “fugas”: estas fugas se pueden detectar con una EMG. Además, las expresiones emocionales falsas a menudo parecen poco sinceras porque no contienen el conjunto completo de movimientos musculares que se observa durante la expresión verdadera. Esta insinceridad es el resultado del hecho de que algunos músculos son difíciles de controlar de manera voluntaria. Por ejemplo, sólo alrededor del 10 por ciento de las personas puede jalar las comisuras de sus labios hacia abajo sin mover los músculos de su barbilla. Pero estos movimientos aparecen sin dificultad cuando se siente tristeza, pesar o aflicción. Otra señal de que se está mintiendo es una asimetría en las expresiones faciales. A continuación examinemos algunas expresiones faciales verdaderas y falsas.

La frente es la localización principal para los movimientos musculares confiables. En el caso de la tristeza (y también del pesar y la angustia), los extremos internos de la ceja

se elevan. Por lo general, esto no se exhibiría en una presentación falsa de estas emociones, pero sí debería aparecer cuando una persona está triste o angustiada, a pesar de los intentos por ocultar estos movimientos (aun así, existe un bajo porcentaje de personas que sí pueden controlar los músculos de las cejas).

En el caso del temor (y de la preocupación, aprehensión y el terror), las cejas se elevan y juntan; así también, se eleva la parte superior de las cejas y se tensan los párpados inferiores. Por lo general, estos rasgos desaparecen cuando el temor es fingido.

La sencilla acción de los músculos cigomáticos mayores produce la sonrisa sincera; en contraste, la sonrisa falsa no contiene esta acción muscular. La sonrisa de desprecio involucra una tensión de los músculos de y alrededor de las comisuras de los labios, lo que produce una protuberancia muscular en esta área; la sonrisa de desprecio también se muestra a través de una versión unilateral de esta expresión, donde se tensa y eleva ligeramente una de las comisuras de los labios (Ekman, 2001). El enojo se acompaña de un estrechamiento de los labios, que es difícil de disimular aun cuando se intenta ocultar este estado emocional (figura 9.5).

Una forma interesante de expresión facial oculta es la *microemoción*: este ejemplo de fuga facial consiste en la exhibición completa de la disposición de músculos faciales que subyacen la emoción verdadera que se presenta y desaparece en un cuarto de segundo. Es difícil detectar esta velocidad de presentación. Ekman (2001) narra el caso de una paciente psiquiátrica deprimida que fingía una expresión feliz para poder lograr que la dejaran salir del hospital a fin de que pudiera suicidarse. Un cuidadoso análisis de su cara mostró una microemoción de angustia durante una fracción de segundo, misma que reveló su verdadero estado emocional.

Una segunda forma de fuga facial se refiere a las *expresiones suprimidas*. Estas expresiones se observan durante las primeras etapas de una expresión emocional, antes de que la persona se percate de que está dejando escapar información emocional y antes de que deliberadamente oculte dicha expresión. La sonrisa es la máscara más común, ya que

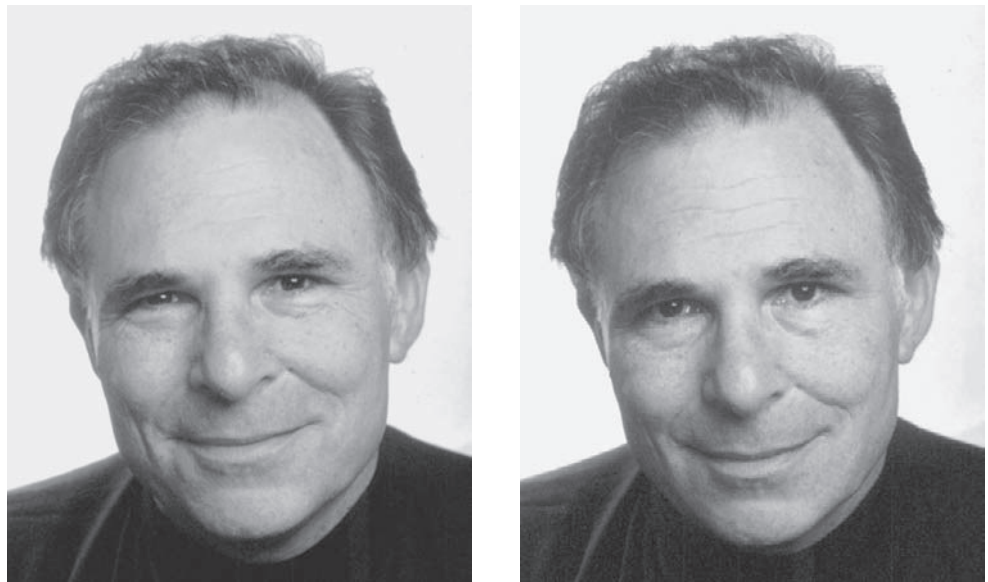


FIGURA 9.5

Caras emotivas. Expresiones faciales (modeladas por Paul Ekman) de diferentes tipos de emociones que muestran la sutil interacción de los músculos implicados en las expresiones genuinas y falsas. (De Ekman, 2001; © 1993-2004 Paul Ekman.)

es fácil de producir y pretende generar una reacción positiva en las demás personas. Por lo general, la expresión suprimida dura más tiempo que la microemoción, pero es menos completa (Ekman, 2001). El uso cuidadoso de datos de la EMG, que se pueden analizar en términos de milisegundos, sirve para detectar estos tipos de expresión verdadera, así como para detectar expresiones faciales falsas.



¿Por qué nos es tan difícil ocultar nuestras mentiras?

Reflejo de sobresalto

La EMG se utiliza ampliamente para medir el reflejo de sobresalto. Este reflejo es una respuesta involuntaria en diversas especies ante un estímulo abrupto e intenso que consiste en una onda de choque que viaja de la cabeza hacia abajo a lo largo de todo el sistema neuromuscular (Landis y Hunt, 1939). En la rata, el sobresalto se mide por la sacudida del cuerpo completo; en los seres humanos, se mide de manera fácil y conveniente por medio del reflejo de parpadeo, medido electromiográficamente a partir del músculo orbicular de los párpados (de parpadeo), que se encuentra innervado por el nervio facial (una de las ventajas de la respuesta de parpadeo es su habituación relativamente lenta). La figura 9.6 muestra a una participante en un típico experimento de reflejo de sobresalto.

El reflejo de sobresalto es plástico y se puede modificar por una variedad de manipulaciones experimentales. Esta sección examina dos efectos de este tipo: *a*) modulación por estímulos afectivos, y *b*) modulación por estimulación previa.

El circuito de sobresalto consiste en lo siguiente: el estímulo que provoca el sobresalto (p. ej., ruido estrepitoso) activa el núcleo coclear, que envía impulsos al lemnisco lateral y de ahí a la formación reticular; la vía eferente pasa a través de las neuronas espinales a los efectores reflejos. Éste es el circuito *obligatorio*, impulsado por parámetros de



FIGURA 9.6

Aparato utilizado para medir el reflejo de parpadeo por sobresalto en los seres humanos. Se colocan dos electrodos de registro en el músculo orbicular de los párpados (de parpadeo) (se coloca un tercer electrodo ya sea en la frente o en el hueso detrás de la oreja, el mastoide, para formar una base). Los estímulos acústicos de sobresalto se presentan a través de los audífonos.

los estímulos de entrada (p. ej., intensidad y frecuencia). Ahora bien, existe un segundo circuito que media el componente de temor del sobresalto; éste es el circuito *secundario*. Se ha mostrado que, al aplicar un estímulo eléctrico por medio de un microelectrodo, el sobresalto incrementa únicamente cuando el punto de estimulación se localiza en el circuito antes del núcleo reticular caudal pontino (Davis, 1990). La siguiente cuestión se refiere a la fuente de la estimulación aumentada.

Existe evidencia de que los núcleos de la amígdala son localizaciones importantes en este circuito modulador secundario. Varias líneas de evidencia sustentan esta teoría: *a)* existe una conexión directa de los núcleos de la amígdala a la localización reticular clave; *b)* la estimulación eléctrica de la amígdala intensifica el reflejo de sobresalto; *c)* las lesiones de la amígdala suprimen el aumento del sobresalto por un estímulo condicionado, y *d)* la estimulación eléctrica en los seres humanos produce imágenes cargadas de emoción.

En la actualidad existe una avasalladora evidencia que sustenta la participación de la amígdala, así como de otras estructuras, en el temor y la ansiedad. Recibe proyecciones de áreas sensoriales y de asociación, por lo que se encuentra bien equipada para lidiar con estímulos amenazantes externos, así como con estímulos interpretados o generados internamente. La modulación afectiva del reflejo de sobresalto se discute en mayor detalle en el capítulo 15.

Modulación por estímulos afectivos

Varios estudios demuestran que el temor condicionado aumenta la magnitud del reflejo de sobresalto en animales (Davis, 1986) y desde hace mucho tiempo se ha sabido que los seres humanos temerosos se sobresaltan con facilidad. En la actualidad, la modulación afectiva del reflejo de sobresalto se utiliza ampliamente en la psicofisiología humana para estudiar la reactividad emocional. Con seres humanos, los estímulos agradables y desagradables se componen de diapositivas estáticas que muestran diversos tipos de imágenes que se han validado con escalas de *agrado-desagrado* y *excitación* (figura 9.7). Una ventaja principal de la técnica de sobresalto modulada sobre otros procedimientos psicofisiológicos (p. ej., actividad electrodérmica y frecuencia cardíaca) es la capacidad de indexar la valencia emocional: la dirección de las reacciones de sobresalto son distintas en contextos agradables y aversivos (independientemente del nivel de excitación).

En un típico estudio de sobresalto con modulación afectiva, a los participantes se les presenta una serie de ruidos estridentes (es decir, el estímulo de sobresalto; 115 dB [A] por periodos breves [50 ms]). Esta estimulación evoca el reflejo de sobresalto. En ocasiones, el estímulo de sobresalto aplica durante la presentación de diapositivas emotivas y en otras ocasiones durante el intervalo entre diapositivas. El participante no puede anticipar la presentación de estímulos de sobresalto de forma precisa, por lo que la respuesta no es el resultado de un condicionamiento clásico.

Se observa que el reflejo de sobresalto aumenta cuando el estímulo de sobresalto se presenta al ver las diapositivas desagradables, en comparación con diapositivas neutrales. Este efecto se conoce comúnmente como *sobresalto potenciado por temor*; este proceso es el mismo que se experimenta cuando observamos una película de terror a solas o cuando nos sobresaltamos por un estímulo inesperado o ambos. Ahora, cuando se aplican estímulos durante la presentación de diapositivas agradables, se observa una atenuación significativa del sobresalto, lo que proporciona una medida independiente de la reactividad a eventos agradables (p. ej., Hamm *et al.*, 1993). En ocasiones, a esto se le denomina *sobresalto atenuado por placer*. (Véase la figura 9.8.) Se considera que la modulación afectiva del sobresalto ofrece una medida objetiva de reactividad emocional (p. ej., Cuthbert, Patrick y Lang, 1991; Cuthbert, Bradley y Lang, 1996).



FIGURA 9.7

Ejemplos del tipo de imágenes utilizadas en la modulación afectiva del reflejo de sobresalto. Imágenes reales se encuentran disponibles en el International Affective Picture System (IAPS, Sistema Internacional de Imágenes Afectivas; Lang, Ohman y Vaitl, 1988), que comprende un conjunto de varios cientos de imágenes que muestran estímulos agradables, desagradables y neutrales, clasificados y estandarizados en términos de valencia, excitación y dominancia.

La modulación afectiva del sobresalto ha resultado ser una herramienta útil para estudiar la interrelación entre los rasgos normales de la personalidad, la emoción y los padecimientos psicopatológicos relacionados con la misma (para una revisión de lo anterior, véase Grillon y Baas, 2003). Se podría esperar que los individuos ansiosos, que son más sensibles a las amenazas, mostraran una mayor potenciación del reflejo de sobresalto en el contexto de los estímulos aversivos y, de hecho, es lo que se ha encontrado; así también, los pacientes ansiosos muestran una mayor potenciación por temor, mientras que los psicópatas muestran una ausencia de la misma. El sobresalto potenciado por el temor se puede reducir por medio de fármacos ansiolíticos. En el capítulo 15 se proporcionan ejemplos de la modulación afectiva del reflejo de sobresalto.

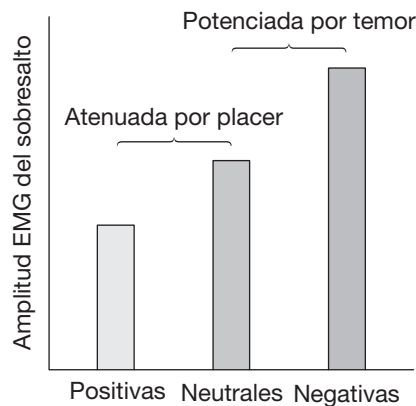


FIGURA 9.8

Efectos de la modulación afectiva del sobresalto. En comparación con la respuesta EMG durante la presentación de diapositivas neutrales, la respuesta durante la presentación de diapositivas desagradables aumenta ("sobresalto potenciado por temor"), mientras que se reduce durante la presentación de diapositivas agradables ("sobresalto atenuado por placer").

Modulación por estimulación previa: inhibición prepulso (IPP)

La EMG de parpadeo también se utiliza ampliamente para medir un proceso neuropsicológico bastante distinto, a saber: la inhibición prepulso (IPP) del reflejo de sobresalto. La IPP consiste en la reducción de la amplitud del reflejo de sobresalto cuando el estímulo evocador del sobresalto (es decir, el pulso) se ve precedido por un estímulo débil (es decir, el prepulso) a intervalos cortos de anticipación (<500 ms); de hecho, se observa una IPP máxima con un intervalo de anticipación de 120 ms (Graham, 1975) (figura 9.9).

La IPP proporciona una sencilla medición operacional de la "activación sensorial periódica" que se piensa sirve para evitar la interrupción del continuo análisis perceptual o sensorial inicial (es decir, procesamiento preatencional de estímulos) durante el tiempo que se requiere para el análisis de estímulos nuevos. La idea general es que, al inicio del procesamiento de los estímulos, los recursos atencionales se retiran de los estímulos subsiguientes durante un periodo muy breve. Si este proceso de protección no existiera, el sistema de procesamiento de información se vería inundado de estímulos y sería in-

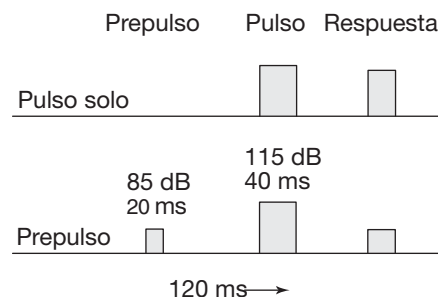


FIGURA 9.9

Procedimiento para la medición de la inhibición prepulso (IPP) del reflejo de sobresalto humano. Se utilizan dos tipos de ensayos: (1) ensayos de pulso solo, que consisten en un estímulo evocador del sobresalto de 115dB(A); y (2) ensayos prepulso, que consisten en un estímulo más débil (85 dB(A)) presentado sólo 120 ms antes del estímulo evocador del sobresalto. Como se muestra, el reflejo de sobresalto se reduce en los ensayos prepulso si se compara con los ensayos de pulso solo. Este porcentaje de reducción es la principal medida de la IPP.

capaz de extraer información importante a partir de los estímulos que bombardean a los sentidos (el capítulo 16 examina el papel de este proceso en la esquizofrenia). La IPP ha atraído considerable atención debido al hecho de que se encuentra alterada en una variedad de padecimientos clínicos (p. ej., trastorno obsesivo-compulsivo, síndrome de Tourette y enfermedad de Huntington), pero de manera más notable en la esquizofrenia (p. ej., Braff *et al.*, 1978; Grillon *et al.*, 1992; Swerdlow y Geyer, 1998): se piensa que refleja una etapa inicial fundamental del procesamiento de información.

A fin de medir la IPP, se presentan dos tipos de ensayos: (a) un ensayo de pulso solo (p. ej., un ruido de 100 dB), y (b) un ensayo de prepulso (ruido de 85 dB) + pulso (ruido de 100 dB), separados por un intervalo de anticipación (120 ms). Si la magnitud de la respuesta EMG para el ensayo de pulso solo fuera de 100 unidades y para el ensayo de prepulso de 50 unidades, entonces la IPP sería del 50 por ciento (es decir, una reducción del 50% en la actividad EMG cuando se presenta el prepulso). Se toma un promedio de los dos tipos de ensayo (10 presentaciones para cada tipo de ensayo son suficientes para obtener una respuesta confiable). Como en el caso de la modulación afectiva, el estímulo acústico se presenta por medio de audífonos y el reflejo de sobresalto se mide por medio del músculo orbicular de los párpados.

El mismo equipo se puede utilizar para la modulación afectiva y para la IPP, e incluso es posible combinar estos dos procedimientos en una misma sesión experimental para analizar si la inducción de emociones influye el grado de IPP (Hawk y Cook, 2000).

Como se presenta en la Parte III (“Aplicaciones”), la IPP se utiliza ampliamente para medir un proceso neuropsicológico fundamental implicado en las psicosis clínicas y en la vulnerabilidad al quiebre psicótico de la población normal. También se mide con facilidad en animales inferiores, lo que permite que se lleven a cabo estudios farmacológicos, genéticos y neurofisiológicos cuyos resultados son directamente relevantes a los seres humanos. Una de sus principales atracciones es que se puede medir fácilmente con el equipo apropiado y que es un fenómeno muy robusto.

El costo financiero del equipo de EMG es relativamente modesto, aunque se requiere un alto grado de competencia técnica para registrar, analizar e interpretar los datos en bruto. Muchos laboratorios utilizan sistemas EMG especialmente contruidos, lo que reduce la demanda de competencia técnica y estandariza procedimientos en distintos laboratorios.



¿Por qué ha recibido tanto interés de investigación el reflejo de parpadeo humano?

El sistema ocular: movimientos oculares

Los ojos forman parte del cerebro, por lo que los movimientos oculares (controlados por el sistema oculomotor) proporcionan una forma única para examinar el funcionamiento cerebral. Las alteraciones de los movimientos oculares pueden indicar patología en los circuitos que los controlan, pero también pueden reflejar procesos psicológicos, como la inatención. Así, los movimientos oculares se utilizan ampliamente en neurología y en psicología/psiquiatría; se han utilizado extensamente para estudiar la neuropsicología de la esquizofrenia (véase el capítulo 16).

Anatomía del ojo

El ojo se compone de un número de estructuras. El *iris* tiene forma de disco, está pigmentado y cuenta con una abertura central (es decir, la pupila). La función del iris es controlar la cantidad de luz que llega a la retina, lo que se logra por medio de la alteración del tamaño de la pupila: así, la cantidad de estimulación de la retina es proporcional al tamaño de la pupila. El iris está controlado por dos músculos: a) el *esfínter pupilar* cierra la pupila al extender el iris (está controlado por el sistema nervioso parasimpático; véase

el capítulo 3), y *b*) el *dilatador de la pupila* controla el tamaño de la pupila por medio de la contracción, lo que ocasiona que el iris se contraiga y que la pupila se agrande (está controlado por el sistema nervioso simpático) (Stern y Dunham, 1990).

Cierre de los párpados

El séptimo nervio craneal inerva el músculo *orbicular de los párpados* (este músculo controla el cierre de los párpados y comúnmente se mide en los estudios de modulación del parpadeo; véase antes). Se pueden medir tres tipos de parpadeo: *a*) el reflejo de sobresalto (véase antes); *b*) el parpadeo voluntario (p. ej., por instrucción), y (3) el parpadeo periódico (parcialmente sensible a factores ambientales como la humedad). Estos tres tipos de parpadeo se pueden diferenciar en términos de la forma de onda que producen. Por ejemplo, los parpadeos voluntarios tienden a tener amplitudes mayores que los demás parpadeos y los párpados se cierran más y tardan mayor tiempo. Existen diversas maneras de medir los parpadeos. Los primeros estudios utilizaban filmaciones cuadro por cuadro para grabar una imagen del ojo; el video reemplazó esta tecnología ingeniosa aunque engorrosa. La tecnología de video permite la identificación electrónica de la esclerótica, el iris y la pupila: cuando se ilumina a la pupila con luz, la reflexión de esta luz es más brillante cuando procede del iris. Otros métodos incluyen procedimientos *electrooculográficos* (EOG) que consisten en electrodos que registran la posición del ojo (éste no registra el potencial muscular, como en el caso de la EMG, sino los cambios en la diferencia del potencial eléctrico entre la córnea y la retina a medida que el ojo rota), y lentes de contacto especiales. Esta discusión se centra en la tecnología infrarroja, que rastrea la posición del ojo y el cierre de los párpados por medio del reflejo de la luz infrarroja.

Tipos de movimientos oculares

Existe un número de movimientos oculares distintos y un número de paradigmas experimentales correspondientes a dichos movimientos. Los movimientos *sacádicos* se refieren a los rápidos saltos que da el ojo de un punto a otro; tienen el propósito de colocar la imagen de los objetos en la fovea (véase el capítulo 3). Durante las sácadas, la capacidad para ingresar información se ve notablemente atenuada (es decir, *supresión sacádica*). El periodo refractario (es decir, la demora mínima entre el final de una sácada y el inicio de la siguiente es de cerca de 50 ms). Un segundo tipo de movimiento es el de *seguimiento* (lento o suave de persecución) en los que el ojo sigue un blanco en movimiento. El seguimiento permite la estabilización de una imagen en movimiento en la retina.

Existe una variedad de formas para medir los movimientos oculares. Por ejemplo, la oculografía infrarroja aprovecha las características de reflexión de la luz infrarroja cuando se proyecta sobre el ojo (véase la figura 9.10). Se utiliza un aparato en la cabeza que contiene sensores que detectan los rayos infrarrojos reflejados por el ojo, con lo que se obtiene una medición precisa de la posición del mismo.

Se realiza un promedio a partir de una serie de ensayos a fin de aumentar la confiabilidad de la medición. El desempeño de los movimientos oculares se puede calificar de manera puramente cualitativa o cuantitativa. Por ejemplo, los calificadores pueden indicar, en una escala, lo bien que el participante logró seguir el blanco, proporcionando una evaluación cualitativa de su desempeño; sin embargo, ahora es más común utilizar medidas cuantitativas que involucran programas computacionales especialmente diseñados que califican los parámetros principales (p. ej., precisión y latencia de la respuesta).

Los movimientos oculares proporcionan información acerca de los procesos perceptual, cognoscitivo y afectivo y se utilizan ampliamente en la investigación biomé-

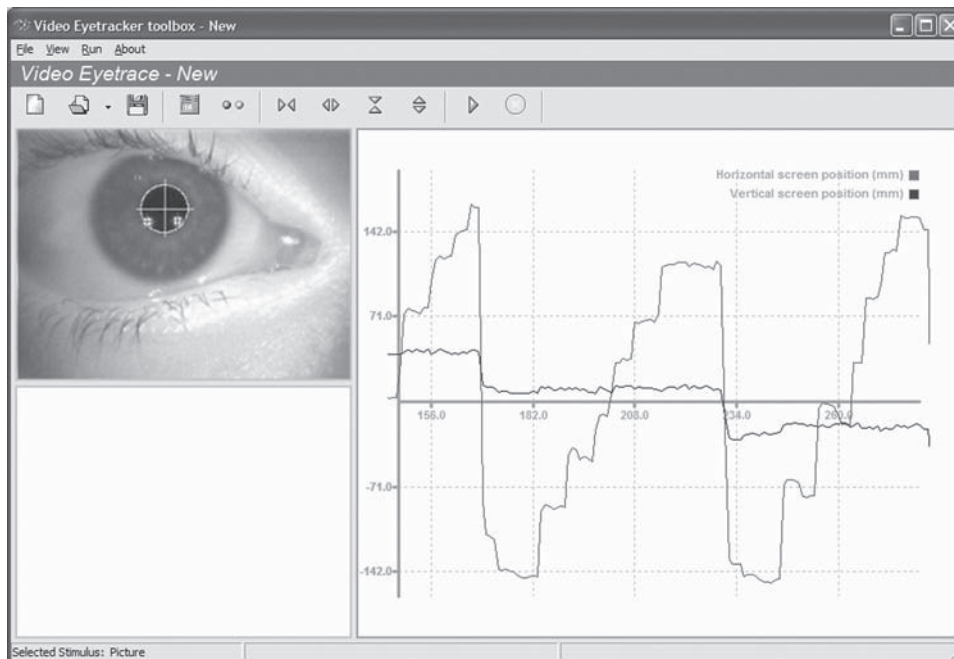


FIGURA 9.10

Equipo para la medición de los movimientos oculares. La medición precisa de los movimientos oculares se puede realizar mediante la oculografía infrarroja, que mide las características de reflejo de la luz infrarroja cuando se proyecta sobre el ojo. Se utiliza un cómodo aparato de cabeza, como el que se muestra, mismo que contiene sensores que detectan los rayos infrarrojos reflejados por el ojo; la entrada y registro de la información infrarroja se controla por medio de un rastreador ocular portátil (conectado a una PC para el almacenamiento y análisis estadístico de los datos). (Cortesía de Cambridge Research Systems.)

dica para estudiar procesos psicológicos (p. ej., percepción visual) y en áreas aplicadas de la psicología (p. ej., conducción de automóviles). Además de la neuropsicología de padecimientos psiquiátricos (p. ej., esquizofrenia), los movimientos oculares se están utilizando para evaluar la efectividad de distintos fármacos (es decir, la efectividad de los

fármacos para normalizar los movimientos oculares disfuncionales con el fin de regularizar las deficiencias neurológicas y psicológicas subyacentes que de inicio provocaron los movimientos oculares disfuncionales).

La siguiente sección se enfoca en tres tipos de movimientos oculares que se han utilizado de manera extensa en la investigación experimental y clínica: *a) fijación sacádica*, *b) seguimiento* y *c) antisácadas*.

Fijación/movimiento sacádicos

La fijación visual tiene la función de enfocar la mirada sobre un objeto estacionario. Un ensayo de fijación sacádica inicia con la presentación de un estímulo central sobre el que se centra el participante experimental, después de lo cual el estímulo se mueve abruptamente a una localización periférica (figura 9.11). La tarea del participante es virar su mirada de la posición actual a la posición nueva. Ésta es una tarea fácil y a menudo se utiliza como la condición control en la evaluación de otros tipos de movimientos oculares.

Movimientos suaves o lentos de persecución (SPEM: Smooth Pursuit Eye Movement)

Los movimientos suaves o lentos de persecución (SPEM) tienen la función de mantener la imagen de un objeto que se desplaza lentamente sobre la fovea (figura 9.12). Originalmente, se utilizó un péndulo en movimiento para medir los SPEM; ahora, por lo general se utiliza una presentación computarizada de un estímulo que imita la trayectoria de un péndulo en movimiento (esto permite tener un mejor control sobre la frecuencia de oscilación y la forma de onda generada).

Movimiento ocular antisacádico

Un ensayo antisacádico inicia con la presentación de un estímulo central, después de lo cual el estímulo se desplaza a una localización periférica. Pero, a diferencia de la tarea de fijación (o de sácada), la tarea del participante es mover el ojo en espejo en la dirección *opuesta* al movimiento del blanco (es decir, si el blanco se desplaza a la izquierda en un ángulo visual x , el participante debe mover sus ojos a la derecha en el mismo ángulo visual). El interés teórico de la tarea radica en que requiere al menos dos procesos psicológicos: *a)* la inhibición de la respuesta sacádica preponderante (los seres humanos tenemos una tendencia natural a seguir cualquier estímulo en movimiento), y *b)* redirigir la mirada a la posición en espejo del estímulo blanco (figura 9.13).

El desempeño en la tarea antisacádica se mide en términos de: *a) frecuencia de error* (es decir, fracaso en inhibir la respuesta preponderante), y *b) precisión* de la respuesta

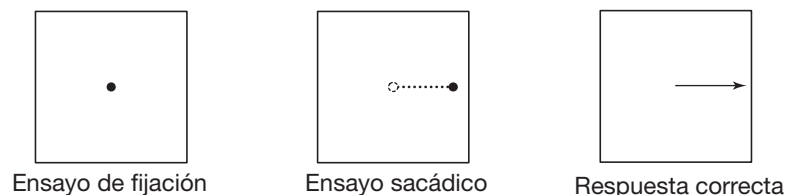


FIGURA 9.11

Movimiento/fijación sacádicos. Un ensayo de fijación sacádica se inicia con la presentación de un estímulo central, que después se desplaza a una localización periférica. La tarea del participante es rastrear el blanco con la mayor precisión posible.

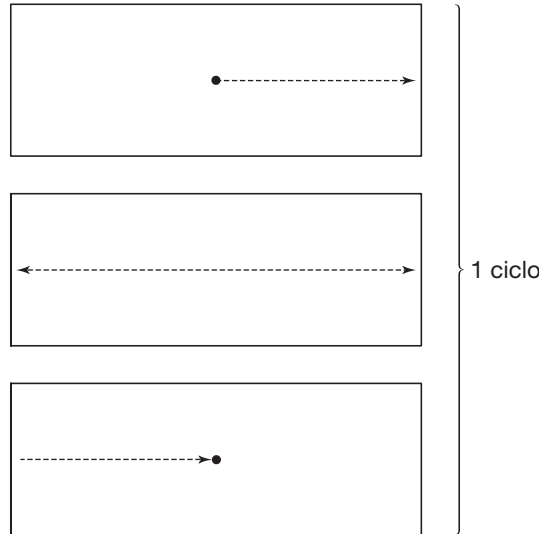


FIGURA 9.12

Estímulos SPEM. Los movimientos suaves o lentos de persecución (SPEM) consisten en un blanco que se mueve de un lado al otro a una frecuencia regular; se pide al participante que rastree los estímulos de la manera más precisa posible.

correcta (es decir, el grado en que el ojo imita el movimiento del blanco en espejo, en la dirección contraria).

Tanto la tarea SPEM como la tarea antisacádica se han utilizado de manera extensa en el estudio de las bases neuropsicológicas de la esquizofrenia; por ejemplo, los pacientes esquizofrénicos muestran una alta frecuencia de error en la tarea antisacádica, lo que sugiere que tienen problemas específicos para inhibir estímulos. Estas tareas también se están utilizando para medir la integridad de circuitos neurales al igual que como medida de funciones psicológicas tales como atención, memoria simultánea e inhibición de respuestas.

Los requisitos técnicos para presentar los estímulos, registrar la posición de los movimientos oculares y para el análisis de datos son mucho mayores que los que se requieren para la actividad de conductancia de la piel y la actividad cardíaca, además de que se necesita una considerable capacitación y destreza para la interpretación de los datos en bruto (sin embargo, el costo del equipo es relativamente modesto). Por estas razones, la investigación de movimientos oculares típicamente se encuentra en laboratorios dedicados a la psicofisiología.

PREGÚNTESE

¿Cuál es la razón por la que los movimientos oculares contienen tanta información de interés psicológico?

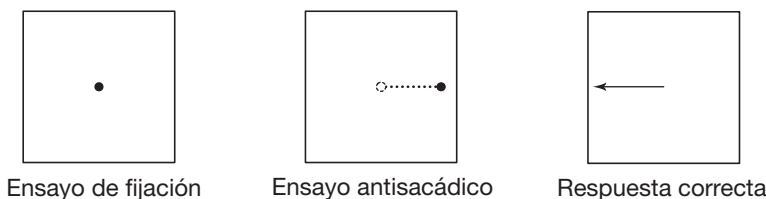


FIGURA 9.13

Movimiento ocular antisacádico. Un ensayo antisacádico se inicia con la presentación de un estímulo central, después de lo cual el estímulo se desplaza abruptamente a una localización periférica. La tarea del participante es mover sus ojos en la dirección *opuesta* al movimiento del blanco. Esta tarea mide: (1) la inhibición de la respuesta sacádica preponderante, y (2) la redirección de la mirada a la posición en espejo del estímulo blanco.

Condicionamiento clásico del parpadeo

Esta última sección se enfoca en un paradigma experimental ampliamente utilizado en la psicofisiología, a saber: el condicionamiento clásico del reflejo de parpadeo. Este paradigma se basa en los principios teóricos del condicionamiento clásico desarrollado por Pavlov (véase el capítulo 7). El condicionamiento clásico del parpadeo se utiliza extensamente por cinco razones principales: *a*) es teóricamente sencillo y fácil de comprender; *b*) es fácil de medir; *c*) su base neural está bien delineada; *d*) se puede utilizar para la comprobación de hipótesis bajo diversas condiciones clínicas, y *e*) se presta a la investigación en animales no humanos, que se pueden utilizar de forma experimental para comprobar hipótesis relacionadas con sus bases neurales.

Existe una gran cantidad de literatura relacionada con la *respuesta de la membrana nictitante* (RMN) en el conejo; ésta se puede condicionar a un estímulo inicialmente neutro (p. ej., un tono o una luz) por el apareamiento repetido entre el estímulo condicionado (EC) con un soplido de aire sobre la córnea o con un leve choque eléctrico [es decir, el estímulo incondicionado (EI)]. Después de apareamientos repetidos, aparece la respuesta condicionada (RC), que consiste en una respuesta anticipatoria (el cierre de la membrana) al EI: la membrana se cierra ante la presentación del EC, pero antes de la aplicación del EI. Como con otras formas de condicionamiento clásico, la presentación repetitiva del EC sin la presencia del EI conduce a la extinción de la RC (véase el capítulo 7).

Se pueden manipular diversas asociaciones temporales EC-EI. En el *condicionamiento de demora*, el EC permanece presente al menos hasta el inicio del EI y puede finalizar al terminar el EI. En el *condicionamiento huella* existe una separación temporal entre el final del EC y el inicio del EI. La duración entre el inicio del EC y el inicio de EI es el *intervalo entre estímulos* (IEE). Se encuentran diferentes perfiles de RC (topografías) con distintos IEE y, de manera importante, estos perfiles de RC se han mapeado sobre los perfiles de actividad de neuronas en áreas cerebrales (específicamente, el hipocampo y el cerebelo). Se ha encontrado que las lesiones del hipocampo no afectan el tiempo de las RMN con el uso del condicionamiento de demora, pero sí se ha demostrado que alteran las RMN si se utiliza el condicionamiento huella. En contraste, las lesiones del cerebelo eliminan las RMN; por tanto, es posible que el cerebelo sea necesario para el condicionamiento clásico, mientras que el hipocampo sirve como modulador de la respuesta condicionada.

El condicionamiento del parpadeo se puede utilizar para comprobar la integridad del hipocampo y del cerebelo en los seres humanos; también se está utilizando para comprobar hipótesis relacionadas con la participación de estas estructuras en una variedad de padecimientos clínicos (como el autismo). El condicionamiento del parpadeo es uno de los paradigmas experimentales más utilizados en los estudios de aprendizaje básico, psicofarmacología y enfermedades neurodegenerativas (p. ej., enfermedad de Alzheimer).

Condicionamiento del parpadeo humano

El condicionamiento del parpadeo se ha utilizado de manera extensa en estudios con humanos (p. ej., para analizar el procesamiento visual en pacientes con visión ciega; véase el capítulo 8). ¿Cómo se mide el parpadeo en los seres humanos? En la actualidad existen sistemas razonablemente económicos y poco invasivos. Por ejemplo, se puede utilizar una diadema que emplea un rayo fotoeléctrico infrarrojo de baja intensidad (para medir la cantidad de luz que se refleja cuando se cierra el ojo; las RI/RC) y un tubo de soplido de aire de diámetro pequeño montado en uno de los lentes de un par de lentes de sol comunes y corrientes. Esta diadema es ligera y cómoda para el participante y administra soplos de aire de baja presión (éste es el EI). El EC es ruido blanco presentado a través de audífonos.

El condicionamiento del parpadeo humano se ha usado durante largo tiempo en el estudio de la ansiedad, la motivación y la personalidad. Ahora se está aplicando al estudio de padecimientos clínicos tales como enfermedad de Alzheimer, autismo y trastorno obsesivo-compulsivo. Tal investigación se ha hecho posible por las semejanzas en esta forma de condicionamiento a lo largo del reino animal. Los experimentos de condicionamiento nos pueden ayudar a comprender la estructura y procesos del cerebro y, a su vez, el estudio de la estructura y procesos cerebrales nos ayudan a profundizar nuestra comprensión del condicionamiento clásico. Para dar un ejemplo, se sabe que el condicionamiento clásico se entorpece con la edad y que se altera significativamente a causa de la enfermedad de Alzheimer. Esta alteración se debe a una insuficiencia del neurotransmisor acetilcolina. Ahora bien, en conejos y seres humanos se puede ocasionar un detrimento experimental de acetilcolina mediante el uso del fármaco escopolamina (que bloquea la acetilcolina) y se ha encontrado que este fármaco conduce a un deterioro en el condicionamiento del parpadeo. En la actualidad, las empresas farmacéuticas están probando medicamentos intensificadores de la cognición en animales no humanos por medio del condicionamiento clásico; una vez que estos medicamentos se desarrollen en el laboratorio se pueden someter a prueba con seres humanos por medio del condicionamiento del parpadeo. Mediante esta ruta se hacen posibles los nuevos descubrimientos acerca del funcionamiento cerebral y se están desarrollando tratamientos farmacológicos que tienen beneficios directos para el enorme número de enfermedades cerebrales que aquejan al ser humano.



¿Qué descubrimientos psicológicos pueden obtenerse en un abrir y cerrar de ojos?

Análisis psiconeuroinmunológicos

La *psiconeuroinmunología* se ocupa de la interacción entre procesos psicológicos, neurológicos e inmunológicos. Aunque éste es un campo separado de investigación especializada, los análisis *psiconeuroinmunológicos* (es decir, análisis químicos) se utilizan en la psicofisiología. Como se muestra en el capítulo 6, un número de factores psicológicos se encuentra asociado con el funcionamiento del sistema inmune. En la presente sección se discute la forma en que se pueden utilizar estos análisis para examinar los efectos de diversos tipos de manipulación experimental de un importante componente del sistema inmune, a saber: la inmunoglobulina A secretora (IgAs; Phalipon *et al.*, 2002; Robert-Guroff, 2000). La IgAs es la inmunoglobulina dominante que recubre las superficies mucosas (p. ej., sistema respiratorio, intestinos, boca). Es la primera línea de defensa en contra de microorganismos, virus y bacterias patógenos. Un nivel inferior al normal de IgAs es un factor de riesgo para las enfermedades de las vías respiratorias superiores.

Procedimientos analíticos

La IgAs se puede medir con facilidad a partir de una muestra de saliva. El procedimiento implica la recolección de muestras de saliva a lo largo de un espacio de tiempo (p. ej., cada 15 minutos durante dos horas). Las muestras se toman por medio del uso de un *salivette* (es un recipiente estéril) que contiene un cilindro de algodón. A los participantes se les pide que primero vacíen su boca de saliva y que después coloquen el cilindro de algodón debajo de su lengua; después permiten que la saliva se reúna debajo de su lengua sin tragar. Después de varios minutos, se retira el cilindro, se coloca en el *salivette* y se almacena a bajas temperaturas ($-20\text{ }^{\circ}\text{C}$) hasta su análisis. Antes de analizarse, la muestra se descongela y la saliva se recupera mediante centrifugación (girando la muestra a altas velocidades a 10000 rpm (revoluciones por minuto) durante 10 minutos. Entonces se calcula la concentración de IgAs (Clow *et al.*, 2003). (El procedimiento preciso para el

cálculo de la IgAs se describe en Carroll *et al.*, 1996. Se calcula la tasa de secreción de la IgAs: $[concentración \times volumen]/n$ [donde n es el número de minutos a lo largo de los cuales se ha recolectado la muestra; este cálculo produce microgramos por minuto; $\mu\text{g}/\text{minuto}$.]

Como se discutió en el capítulo 6, el estrés (p. ej., exámenes) y una emotividad elevada (inducida o basada en la personalidad) reducen los niveles de IgAs. Ahora bien, se ha mostrado que la estimulación experimental de la corteza cerebral también puede modular los niveles de IgAs. Estimular la corteza temporoparietooccipital izquierda y derecha por medio de la estimulación magnética transcraneal (EMT, véase el capítulo 8) conduce a efectos diferentes sobre el funcionamiento del sistema inmune, lo que sugiere cierto grado de influencia reguladora cortical lateralizada. Específicamente, la estimulación del hemisferio izquierdo aumenta el funcionamiento del sistema inmune; la estimulación del hemisferio derecho suprime dicho funcionamiento; estos hallazgos son consistentes con los estudios de lesiones en ratas, en los que la extirpación del hemisferio izquierdo trastorna el funcionamiento (Clow *et al.*, 2003). En los seres humanos, la activación extrema del hemisferio derecho (según se mide mediante EEG, véase el capítulo 10) ha ocurrido con niveles significativamente menores de actividad de células asesinas naturales que en aquellos con activación extrema del hemisferio izquierdo (Kang *et al.*, 1991).

Clow y colaboradores (2003) utilizaron la EMT para estimular los hemisferios derecho e izquierdo en días diferentes a fin de examinar la influencia de la activación hemisférica sobre el funcionamiento de la IgAs: un periodo corto de EMT condujo a efectos inmediatos y poco duraderos sobre la secreción de IgAs; y, en adición, una EMT de la corteza izquierda condujo a una regulación ascendente de la secreción de IgAs. Este estudio muestra que existen ocasiones en la psicofisiología en que lo dependiente (reacción del sistema inmune) y lo independiente (EMT) pueden ser variables fisiológicas.



PREGÚNTESE

¿Qué revela el análisis de la saliva acerca de las reacciones psicológicas?

Conclusión

La psicofisiología es una parte importante de la psicología biológica y de la psiquiatría e incluye la electrofisiología (EEG/PRE) y las técnicas neuroimagenológicas; a fin de entrar en detalle en cuanto a estos temas, se considerarán por separado en el siguiente capítulo. Tradicionalmente, la psicofisiología se ha asociado con la medición de funciones periféricas (a excepción del EEG) a fin de indiciar los procesos y eventos fisiológicos, pero este enfoque se adoptó más a causa de la tecnología disponible que por un fundamento teórico. Como se vio en el presente capítulo, las medidas psicofisiológicas de los sistemas periféricos siguen siendo una técnica importante en psicología y son de especial utilidad en el estudio de pacientes psiquiátricos, en los que los procesos centrales se pueden anexar por medio de procedimientos convenientes, económicos y bien tolerados. Por ejemplo, se sabe que la modulación de la respuesta de parpadeo por sobresalto es sensible a: el estado emocional, procesos de atención, novedad, estímulos de distracción, sistemas centrales de neurotransmisión (p. ej., dopamina) y síntomas clínicos; es importante señalar que esta modulación también se puede utilizar para evaluar las respuestas a intervenciones terapéuticas. No obstante, un problema importante con muchas mediciones periféricas (en especial AED y FC) es su relativa falta de especificidad y a menudo no queda claro exactamente lo que se está midiendo. La aplicación de una teoría rigurosa y de diseños experimentales adecuados puede reducir tales incertidumbres para proporcionar al investigador biológico un conjunto de procedimientos sensibles lo suficientemente poderosos para abocarse a una variedad de importantes problemas de investigación.

Preguntas de aprendizaje

1. ¿En qué forma depende la utilidad de las pruebas psicofisiológicas de cuestiones básicas de la medición?
2. ¿Por qué se utilizan tan comúnmente las mediciones cardiacas y electrodérmicas en los estudios de condicionamiento clásico?
3. ¿Cómo se utilizan los procedimientos psicofisiológicos para diferenciar entre verdades y mentiras?
4. ¿Cómo se ha utilizado la modulación del reflejo de parpadeo en el estudio de los procesos emocionales y cognoscitivos?
5. Si usted quisiera medir los efectos del estrés agudo en el funcionamiento inmune, ¿qué mediciones podría utilizar?

Notas

- 1 En toda ciencia se presenta el problema de diferenciar entre los *constructos* teóricos y los constructos *operacionales* (de medición). Para que una teoría se traduzca a una forma que se preste al estudio empírico, es necesario que los constructos teóricos se transformen en constructos operacionales. Este proceso de constructos teóricos-a-operacionales es problemático y, por lo general, lo que sucede es que los constructos operacionales tienen una serie de hipótesis relacionadas. Si no se justifican estas hipótesis operacionales, existe la posibilidad de que dicho constructo no sea adecuado para analizar el constructo teórico de interés en una forma justa y adecuada. Un buen ejemplo dentro de la psicofisiología es el constructo teórico de la alerta: ésta se ha medido a través de diversos procesos fisiológicos (p. ej., conductancia de la piel y frecuencia cardíaca), muchos de los cuales no están altamente interconectados. Es por esta razón que Thayer (1989) produjo un instrumento de autoinforme para medir distintos estados de alerta.
- 2 Existe una diferencia entre amplitud y magnitud. Ambos términos se refieren a la AED máxima alcanzada, pero la magnitud se calcula que para todos los *ensayos* (incluyendo aquellos con una respuesta de cero), mientras que la amplitud se mide sólo a partir de ensayos con una respuesta de no cero (es decir, con una “respuesta” al estímulo, según la defina el experimentador). En ocasiones, se calcula la probabilidad de respuesta para medir el grado de respuestas de no cero. (En términos formales, magnitud = amplitud × probabilidad de respuesta.)

Lecturas adicionales

- Cacioppo, J. T., Tassinary, L. G. y Berntson, G. (eds.) (2000). *Handbook of Psychophysiology*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Ekman, P. (2001). *Telling Lies: Clues to Deceit in the Marketplace, Politics and Marriage*. Londres: Norton.
- Hugdahl, K. (2001). *Psychophysiology: The Mind–Body Perspective*. Cambridge, MA: Harvard University Press.

Neuroimagenología

OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

El lector podrá:

1. Sintetizar los fundamentos y técnicas que se utilizan en la electrofisiología (p. ej., EEG/PRE).
2. Describir los distintos tipos de métodos neuroimagenológicos y explicar sus aplicaciones.
3. Diferenciar entre neuroimágenes estructurales y funcionales.
4. Contrastar las resoluciones temporales y espaciales de los métodos electrofisiológicos y neuroimagenológicos.
5. Describir las limitaciones de la neuroimagenología como medio para relacionar función y estructura.

El capítulo 9 describió cómo el campo de la psicofisiología ofrece un número de herramientas valiosas con las cuales responder a algunas preguntas importantes dentro de la psicología; pero existen ciertas preguntas que sólo se pueden contestar a través de una medición directa del cerebro.¹ El presente capítulo centra la atención en las técnicas diseñadas para medir la actividad cerebral, ya sea a partir de un registro (electrofisiológico) tomado desde la superficie (cuero cabelludo) o a partir de señales emitidas en las profundidades del cerebro. En primer lugar se discuten las técnicas electrofisiológicas, ya que se pueden considerar las precursoras de las técnicas neuroimagenológicas más sofisticadas que se han desarrollado a lo largo de los últimos 20 años y que han revolucionado el estudio fisiológico del cerebro vivo. Esta discusión se enfoca en la descripción de estas técnicas; la parte III (“Aplicaciones”) proporciona ejemplos de su uso en la conducta normal y anormal.

Electrofisiología

La electrofisiología se ocupa de la medición y análisis de las señales eléctricas del cerebro. Como se discutió en el capítulo 3, el cerebro es un sistema electroquímico; el procesamiento cerebral está asociado con la generación de electricidad y, por lo tanto, de campos magnéticos. La electrofisiología ofrece descubrimientos únicos acerca del funcionamiento del cerebro, como también es capaz de registrar la actividad neural en el rango de milisegundos. En comparación, las técnicas neuroimagenológicas tienen una resolución temporal relativamente pobre: sólo son sensibles a señales que abarcan segundos, no milisegundos: gran parte del interés psicológico tiene lugar en términos de milisegundos, no segundos.

Electroencefalograma (EEG)

La actividad eléctrica del cerebro se puede registrar mediante la colocación de electrodos sobre el cuero cabelludo, que colectivamente comprenden el *electroencefalograma* (EEG); Berger fue el primero en demostrarlo en la década de 1920. En la actualidad, el EEG se utiliza ampliamente en la psicología experimental, neurofisiología y neurología y es una herramienta estándar de diagnóstico para padecimientos neurológicos tales como epilepsia.

El EEG es sensible a las corrientes iónicas que atraviesan las membranas neuronales (véase el capítulo 4); más específicamente, la fuente del EEG es la sumación de las entradas dendríticas al interior de la célula, que se integra a lo largo del tiempo, así como a partir de las diversas entradas. La carga eléctrica fuera de la dendrita ocasiona que fluya una corriente a través del medio circundante (tejido cerebral, líquido cerebroespinal, cráneo y piel). Cuando llega al cuero cabelludo, la corriente altera el potencial eléctrico del cuero cabelludo debido a la resistencia eléctrica del tejido: este cambio en la resistencia es lo que se registra como EEG. En la actualidad, es posible procesar las señales EEG en términos de *localización de fuente*: aunque la señal del EEG se registra a partir del cuero cabelludo, se han desarrollado programas analíticos que le permiten al investigador inferir la *fente generadora*, es decir, el lugar del cerebro donde se generaron las señales. Tales programas de localización de fuente permiten que se produzca un mapa de activación cerebral, que de manera indirecta produce una imagen de la actividad cortical y subcortical.

Sistema Internacional 10-20

El EEG se mide según la localización de los electrodos sobre el cuero cabelludo. El método habitual para la colocación de los electrodos es el Sistema Internacional 10-20 (Jasper, 1958). Las localizaciones de los electrodos se denotan en referencia a los lóbulos: F = frontal, P = parietal, C = central, T = temporal y O = occipital. Como se muestra en la figura 10.1, los números nones se refieren al hemisferio izquierdo y los números pares al hemisferio derecho (Z se refiere a la línea media).

Frecuencias EEG

El EEG se compone de una mezcla de frecuencias eléctricas. Estos rangos de frecuencias son consistentes con el punto de vista popular de la actividad EEG en cuanto a su relación con la excitación cortical, que varía del sueño a la actividad intensa (figura 10.2).

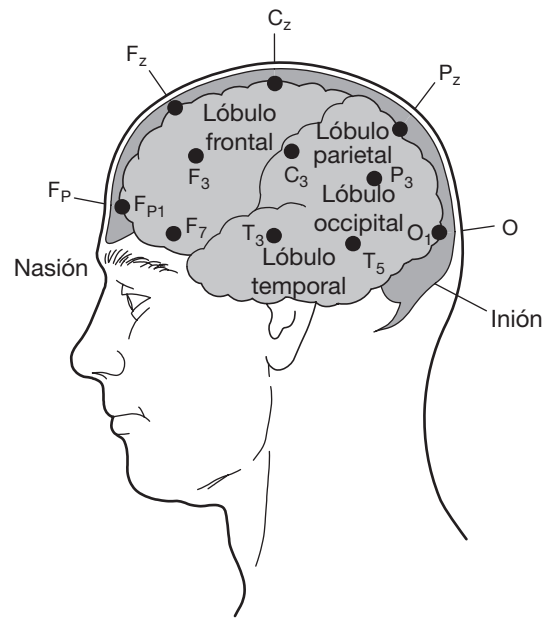


FIGURA 10.1

Sistema Internacional 10-20 de electrodos. El "sistema 10-20", utilizado para la colocación de electrodos EEG, deriva su nombre de la relación entre la localización de los electrodos y las áreas de la corteza. Cada sitio de localización tiene una letra, que denota el lóbulo, y un número u otra letra, que denotan el hemisferio. Las letras F, T, C, P y O representan a los lóbulos frontal, temporal, central, parietal y occipital, respectivamente; en el cerebro no existe un "lóbulo central", pero se incluye para propósitos de identificación. Los números pares se refieren al hemisferio derecho, los números noes al hemisferio izquierdo y Z se refiere a un electrodo colocado sobre la línea media. El "10-20" se refiere a las distancias entre electrodos (algunos 10%, otros 20%).

Nombre	Frecuencia (Hz)
Delta	0.5-3.5
Theta	4-7.5
Alfa	8-12
Beta lentas	13-19
Beta rápidas	20-30
Gamma	30-50
Husos de sueño	12-14

a)

Delta menos de 4 cps	Theta 4-8 cps	Alfa 8-13 cps	Beta más de 13 cps
Dormido	Soñoliento	Relajado	Alerta

b)

FIGURA 10.2

Cuadro de las distintas frecuencias EEG. El EEG se compone de un número de frecuencias diferentes, definidas a) y mostradas b).

Alfa

La actividad alfa (8-12 Hz) se exhibe en la mayoría de las personas cuando se encuentran despiertas y relajadas. Cerrar los ojos y relajarse produce un aumento en este rango de frecuencia. La reducción en actividad alfa (bloqueo alfa) se ha asociado con estimulación sensorial y actividad mental.

Beta

La actividad beta (13-50 Hz) también se divide en ondas beta lentas (13-19 Hz) y ondas beta rápidas (20-30 Hz) y ondas gamma (30-50 Hz) más rápidas. Por lo general, beta se utiliza para referirse al rango de 20-30 Hz, que se asocia con activación táctil, auditiva y emocional.

Theta

La actividad theta (4-8 Hz) se asocia con la ausencia de placer y también con una variedad de procesos tales como MOR (movimiento ocular rápido), sueño, solución de problemas e hipnosis. Sin embargo, sería justo decir que no se comprende bien la naturaleza precisa de theta.

Delta

La actividad delta (0.5-4 Hz) consiste en ondas grandes y lentas que se asocian con el sueño y es la frecuencia predominante en el recién nacido humano durante los primeros dos años de su vida. Sin embargo, también es evidente en los seres humanos adultos.

El EEG está sujeto a un número de *artefactos* que pueden corromper la señal de los canales de los electrodos. Estos artefactos provienen de fuentes tanto biológicas como técnicas. Los artefactos biológicos pueden ser el resultado de la interferencia de: *a*) el electrocardiograma (ECG, es decir, el latido del corazón); *b*) el electromiograma (EMG), generado por los músculos con ligeros movimientos cercanos a los electrodos, y *c*) el electrooculograma (EOG) ocasionado por el movimiento de los ojos. Los artefactos técnicos tienen una variedad de causas (p. ej., frecuencia de alimentación de 50 Hz; por lo general, el equipo se aísla de este tipo de fuentes externas), movimiento de los electrodos y diversos tipos de desperfectos en el equipo (p. ej., conexiones sueltas a los amplificadores). Con frecuencia se filtran las frecuencias bajas y altas para eliminar influencias irrelevantes y externas. Se han desarrollado pautas para el diseño y ejecución de experimentos con EEG a fin de estandarizar las investigaciones entre laboratorios (p. ej., Picton *et al.*, 2000).

Antes de pasar a las respuestas EEG que se han vinculado con eventos psicológicos específicos (p. ej., potenciales evocados), se presenta un emocionante desarrollo clínico de la tecnología EEG.

Pacientes con síndrome de “cautiverio”

Imagine que se despertara una mañana y, una vez totalmente consciente, se percatara de que está totalmente paralizado, sin posibilidad de mover las manos, piernas, boca o, incluso, ojos. Esta perspectiva bastante aterradorante es la realidad de los pacientes con síndrome de “cautiverio”: la mente está cautiva dentro del cuerpo y ha perdido todo control. En ocasiones, este padecimiento es el resultado de una embolia o de una esclerosis de las neuronas motoras del sistema motor somático. Aún peor, no es evidente a los

clínicos si el paciente se encuentra consciente o en un estado vegetativo; pero el paciente puede oírlos hablar (la experiencia subjetiva de este estado se describe en Bauby, 1997). Y bien, ¿cómo podríamos comunicarnos con estos pacientes? Recuerde: no pueden hablar, mover sus dedos o manos para poder escribir, ni siquiera parpadear para desarrollar algún tipo de código de comunicación; de hecho, ¿cómo es posible siquiera saber si están conscientes?

En un notable estudio, se desarrolló la autorregulación neural de potenciales electrofisiológicos como medio de comunicación (Birbaumer *et al.*, 1999). Se utilizaron potenciales corticales lentos (PCL) y un entrenamiento operante permitió que estas ondas se controlaran de manera consciente; este control les permite a los pacientes operar un dispositivo de deletreo que mueve un cursor sobre una pantalla de video, lo que les facilita seleccionar letras del alfabeto. La autorregulación de las respuestas neurales se aprende haciendo que los pacientes mantengan una esfera dentro de una de dos cajas que aparecen en la pantalla. Al principio, ésta es una tarea difícil, pero las personas desarrollan estrategias (p. ej., relajación, enfoque) para influir en sus ondas cerebrales. Una vez que ciertos aspectos de las ondas cerebrales se controlan de manera consciente, se pueden conectar a un cursor que les permite escribir a los pacientes.

La mayoría de las personas pueden lograr la autorregulación neural con facilidad y se ha utilizado con una variedad de propósitos: reducción del estrés, control de hiperactividad en niños, control de estados corticales en pacientes esquizofrénicos y control de estados para lograr un desempeño óptimo de músicos talentosos. En el caso de padecimientos clínicos, esta forma de control cerebral es un área importante, aunque aún relativamente nueva, de medicina conductual; un aspecto significativo es que evita los efectos secundarios de tratamientos medicamentosos. (Un campo relacionado es el de la “biorretroalimentación”, que por lo general tiene que ver con técnicas de relajación para la regulación de funciones del sistema nervioso autónomo, como frecuencia cardíaca.)



¿Cómo podrían utilizarse las ondas EEG en tecnología de “control mental”?

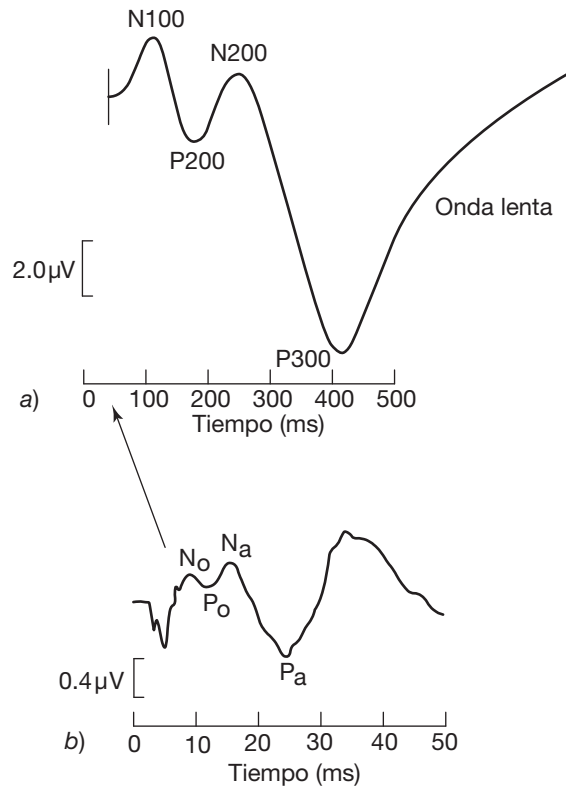
Potenciales relacionados con eventos (PRE) también conocidos como potenciales evocados

Ya desde las observaciones de Berger del registro del EEG a través del cuero cabelludo, ha habido interés en la relación entre los registros EEG y los procesos psicológicos. Los potenciales relacionados con eventos (PRE) son respuestas EEG ocasionadas por sucesos: estas respuestas proporcionan datos valiosos acerca del procesamiento temporal de los eventos psicológicos. Debido a que la señal de los PRE es débil en comparación con la señal bruta del EEG, es necesario aumentar la proporción de señal a ruido realizando un promedio a partir de un gran número de ensayos.

Un PRE contiene un número de picos positivos y negativos que se describen en términos de su polaridad y latencia (a menudo se denominan *componentes* del PRE). Por ejemplo, un P300 se refiere a un pico positivo con una latencia modal de 300 ms.² Se asume que las respuestas iniciales se encuentran mediadas por un análisis sensorial, mientras que se asume que los picos posteriores tienen un mayor contenido psicológico (p. ej., atención y análisis). De manera normal, se asume que la mayoría de los PRE del cuero cabelludo es la sumación de los potenciales postsinápticos de un gran número de neuronas que se activan o inhiben de manera sincrónica. Distintas condiciones experimentales producen diferentes tipos de respuestas, lo que enfatiza parámetros diversos. Entonces, se pueden mostrar las diferencias entre las respuestas obtenidas durante una tarea de control y aquellas obtenidas durante una tarea experimental. La figura 10.3 muestra los componentes de una típica forma de onda evocada por un estímulo auditivo infrecuente.

FIGURA 10.3

Componentes de la onda PRE.



La onda PRE consiste en un número de distintos “componentes”, cada uno de los cuales, según se piensa, refleja diferentes procesos fisiológicos y psicológicos.

Potenciales sensoriales

La presentación de estímulos evoca un componente muy inicial (menos de 100 ms) y se dice que este componente es obligatorio, ocasionado por la estimulación de los nervios sensoriales. Este componente está influido por parámetros de estímulo tales como intensidad y frecuencia, pero parece ser insensible a factores psicológicos y, por esta razón, no se analiza de manera habitual en los estudios psicológicos. Las respuestas obligatorias (también denominadas *exógenas*) se pueden contrastar con las respuestas cognitivas (también denominadas *endógenas*).

Negativos iniciales

N100

Cuando se hace una comparación entre estímulos atendidos y estímulos desatendidos, los estímulos atendidos se asocian con un PRE más negativo de entre 100 y 200 ms. En ocasiones, a esto se le llama *negatividad de procesamiento* y se piensa que refleja la selección a partir de un canal perceptual específico.

N200

Este componente es sensible a estímulos raros (poco comunes) y se piensa que refleja una detección de desigualdades, por lo que en ocasiones se le denomina como *negativi-*

dad desigual. También se asocia con el reflejo de orientación porque está implicado en el procesamiento automático de eventos sorprendentes (poco comunes).

Los componentes cognoscitivos tardíos

P300. Los eventos inesperados relevantes a la tarea que se está llevando a cabo evocan un amplio P300. Es posible que este componente refleje la actualización de la información en la memoria simultánea: los eventos inesperados y relevantes deberían conducir a una actualización de los esquemas de la memoria actual a fin de construir una representación precisa del mundo externo. Por tanto, se relaciona con la codificación de los estímulos.

N400

Este componente está implicado en el procesamiento semántico. Su magnitud aumenta con la naturaleza incongruente de una oración (p. ej., “tomó un trago del vaso”, “tomó un trago del río”, “tomó un trago del camión”). También se observa un componente de gran magnitud en los paradigmas de verificación de oraciones, ya sea cuando se presenta una afirmación falsa (p. ej., un gato es una planta) o bien una negación verdadera (p. ej., un gato no es una planta).

Como ejemplo del uso del PRE, considere el estudio de Schott y colaboradores (2003). Examinaron la hipótesis de que el alistamiento perceptual y la memoria explícita tienen correlatos neurales específicos en la *codificación*. Se registraron los PRE mientras los participantes estudiaban palabras y después estos PRE se clasificaron según: *a*) si las palabras se utilizaron más tarde para completar radicales de palabras de tres letras en una prueba deliberada de memoria y *b*) si las palabras utilizadas en las terminaciones se recordaban de la lista de estudio. Se compararon los ensayos de estudio en los que se utilizaron las palabras más adelante sin recordarlas (es decir, “ensayos de alistamiento”) y los ensayos de estudio en los que se utilizaron las palabras más adelante habiéndolas recordado (es decir, “ensayos de recuerdo”) con los ensayos de estudio en los que no se utilizaron las palabras más adelante (es decir, “ensayos de olvido”). Los ensayos de alistamiento implicaron una negatividad inicial (200-450 ms) proveniente de la corteza parietal; los ensayos de recuerdo implicaron una positividad tardía (900-1 200 ms) proveniente de la corteza frontal derecha. Tales datos PRE sugieren que el procesamiento en la *codificación* tiene un efecto importante sobre el posterior desempeño de la recuperación. Sería difícil obtener datos como éstos con algún otro método diferente del PRE (a excepción del MEG; véase adelante).

Detección de mentiras

Otro ejemplo del uso de los PRE toma en cuenta la detección de mentiras. Se sabe ampliamente que la prueba convencional de polígrafo (detector de mentiras), que se basa en un aumento en la excitación del sistema nervioso periférico, se puede falsear por varios medios; también es propensa a los falsos negativos, es decir, identifica a personas inocentes como mentirosas. ¿Podrían utilizarse los PRE para detectar el procesamiento cognoscitivo de un conocimiento culpable (relacionado con el delito)?

En los componentes tardíos (P300, P400), la clasificación de estímulos se puede utilizar para detectar mentiras de una forma no fácil de manipular. En la forma de prueba de detección de mentiras por *conocimiento culpable*, se asume que el conocimiento de la escena del crimen (p. ej., el color del papel tapiz) se clasifica como relevante (es decir, conocido) más que como irrelevante (es decir, desconocido). A los sospechosos

se les podrían presentar tres tipos de estímulos: *a*) palabras relacionadas con el crimen (*estímulos de sondeo*); *b*) palabras no relacionadas con el crimen y desconocidas para el sospechoso (*estímulos irrelevantes*), y *c*) palabras no relacionadas con el crimen, pero conocidas para el sospechoso (*estímulos blanco*). La tarea del sospechoso sencillamente consiste en contar los estímulos blanco. La pregunta esencial es si el sospechoso categoriza los estímulos de sondeo (reactivos de conocimiento culpable) como irrelevante (indicando una falta de conocimiento) o como estímulos blanco (indicando conocimiento). A continuación, se comparan los patrones de los PRE para estos tres tipos de estímulos a fin de realizar una inferencia de inocencia o culpabilidad. Aun si el sospechoso pudiera distorsionar los patrones de estos PRE, sería difícil que el conocimiento culpable se pudiera clasificar como “irrelevante” porque los PRE suceden antes de que sean posibles la conciencia activa y las reacciones cognoscitivas; en el mejor de los casos, el sospechoso podría intentar distorsionar todas sus respuestas PRE (p. ej., mediante la repetición de una palabra en secreto) para confundir los resultados, pero ¿qué razón tendría una persona inocente para intentar este tipo de engaño?

Se ha encontrado que P300 proporciona una buena medida (indirecta) de la memoria de reconocimiento (es decir, reconocer un estímulo como algo que se ha presentado con anterioridad dentro del experimento o, por extensión, que se ha visto antes en la escena del crimen), lo que proporciona una manera de diferenciar entre estímulos aprendidos (conocidos) y estímulos no aprendidos (desconocidos) (van Hoof, Brunia y Allen, 1996). También es útil para detectar la amnesia simulada en pacientes con una psicopatía baja y elevada (Miller y Rosenfeld, 2004).

El componente N400 se evoca por palabras que completan oraciones de manera falsa. Boaz y colaboradores (1991) examinaron la utilidad del N400 para diferenciar entre aquellos que tenían conocimiento de un delito y aquellos que no. Los participantes experimentales vieron una cinta de video en la que se representaba un robo (condición de “culpabilidad”) o bien se veían escenas de la ciudad de Nueva York (condición de “inocencia”). Después, leyeron frases relacionadas con el crimen que contaban con terminaciones verdaderas o falsas, pero ante las cuales no tenían que proporcionar respuesta alguna. Los resultados mostraron que se clasificó correctamente a 78% de los participantes como culpables o inocentes. Los autores señalaron que los PRE podrían resultar de utilidad en procedimientos de detección de mentiras en la vida real (también véase Neshige *et al.*, 1991).

Las investigaciones con EEG y PRE requieren de un alto nivel de competencia técnica, así como de una considerable inversión económica en términos de compra y gastos de operación. A pesar del hecho de que el EEG se desarrolló hace mucho tiempo, se utiliza ampliamente para estudiar el cerebro y tiene un importante papel que representar en la investigación experimental y en el diagnóstico clínico. Con cada vez mayor frecuencia, se le está usando junto con técnicas de neuroimagenología más recientes para proporcionar la elevada resolución temporal que complementa la alta resolución espacial de las técnicas neuroimagenológicas.



¿Existen algunos componentes de los PRE que son imposibles de controlar de manera consciente?

Magnetoencefalograma (MEG)

El magnetoencefalograma (MEG) es una innovación tecnológica reciente que mide los campos magnéticos producidos por la actividad eléctrica del cerebro. Al medir el campo magnético evocado al presentarse un estímulo sensorial específico, es posible deducir un mapa de la organización funcional del cerebro. Por ejemplo, podría presentarse una palabra que primero se dirigiría a la corteza visual, después a la corteza frontal para su

análisis y después a la corteza motora. El MEG detectaría estas etapas temporales de procesamiento. Por tanto, la ventaja principal del MEG sobre el EEG es su capacidad de producir un mapa funcional de la activación cerebral; al igual que el EEG, pero a diferencia de otras técnicas de neuroimagenología, el MEG cuenta con una impresionante resolución temporal (en términos de milisegundos). Así, se puede mapear la difusión de la activación a lo largo de la superficie del cerebro desde el primer momento de presentación del estímulo hasta la respuesta final.

En su mayoría, las fuentes del MEG son las corrientes intracelulares (intradendríticas) que resultan de los potenciales postsinápticos (véase el capítulo 4). La diferencia principal es que, mientras que la cabeza es casi transparente en el caso de los campos magnéticos, las mediciones de EEG se ven influidas por factores tales como las variaciones en las resistencias del cráneo. Es por esta razón que el MEG es una técnica tan sensible.

La tecnología que subyace al MEG es compleja y el equipo es muy costoso. En la figura 10.4 se muestra una unidad de magnetoencefalografía. Las espiras posicionadas sobre la cabeza del sujeto se deben albergar en una habitación aislada; las espiras se bañan en helio líquido para alcanzar temperaturas de superconducción de $-269\text{ }^{\circ}\text{C}$ (esto permite que el campo magnético del cerebro induzca una corriente en las espiras, lo que a su vez induce un campo magnético en un dispositivo especial llamado dispositivo superconductor de interferencia cuántica [SQUID: Superconducting & Quantum Interference Device]; Cohen, 1972). Incluso un solo cuanto de energía magnética es suficiente para inducir una corriente mensurable en las espiras, haciendo que éste sea el instrumento más sensible conocido por el hombre. El sistema contiene 37 QUIDS o canales de registro, que permiten la determinación de la distribución espacial del campo magnético. La resolución temporal del MEG es impactante a 1 ms y su resolución espacial es de 1 mm.

El MEG es de especial utilidad para generar imágenes funcionales del cerebro cuando se sospecha de un trastorno cerebral sin que exista evidencia de anormalidad anatómica alguna. Para propósitos de neurocirugía, el MEG se utiliza para realizar un mapa de las cortezas somatosensoriales y motoras (esto es necesario a fin de minimizar el daño a los sistemas sensorial y motor). También se puede utilizar para detectar la activación de las estructuras subcorticales, aunque la resolución del MEG disminuye a medida que la fuente de la señal magnética se encuentra a mayor profundidad dentro del cerebro.



PREGÚNTESE

¿Por qué ha habido tanto interés en la tecnología MEG?

FIGURA 10.4

Típica unidad de magnetoencefalografía (MEG). (Cortesía de Neuromag LTD.)



Neuroimagenología

La aplicación de las imágenes del cerebro al estudio de procesos normales y anormales ha revolucionado la investigación en el campo de la psicología biológica. Las técnicas de neuroimagenología les permiten a los investigadores identificar estructura y función y examinar la manera en que ambas covarían de acuerdo con las diferencias en genética, personalidad, emoción, cognición y estado psiquiátrico. Es importante señalar que también proporcionan una técnica poderosa con la cual estudiar los efectos de las manipulaciones experimentales.

La neuroimagenología se divide en dos áreas principales: *a) imagenología anatómica* y *b) imagenología funcional*. La imagenología anatómica (también llamada *análisis estructural* o *volumétrico*) se ocupa de la medición de: 1) el tamaño total del cerebro, y 2) regiones/localizaciones específicas dentro del cerebro. A partir de esto, las estructuras se pueden correlacionar con el desempeño psicológico (p. ej., inteligencia general y volumen total del cerebro). En entornos clínicos, la imagenología anatómica se utiliza para detectar anomalías (p. ej., tumores). En contraste, la imagenología funcional se ocupa de la medición de la activación cerebral *durante* el desempeño de alguna tarea psicológica; este tipo de neuroimagenología es la que más interés tiene para los biopsicólogos. Un buen resumen general de la neuroimagenología se puede encontrar en Sharma y Chitnis (2000; el libro discute la neuroimagenología en el contexto del estudio neuropsicológico de la esquizofrenia).

Se presentan los tres tipos principales de neuroimagenología en orden de su desarrollo: *a) tomografía axial computarizada (TAC)*, *b) tomografía por emisión de positrones (TEP)* y *c) imágenes por resonancia magnética (IRM)*.

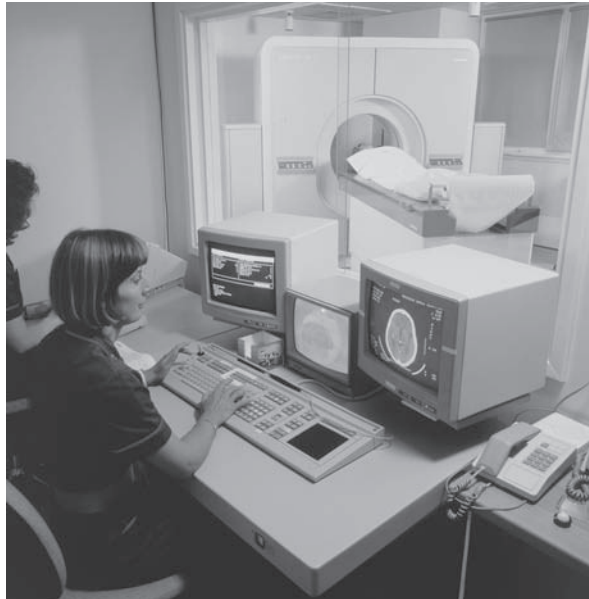
Las neuroimágenes se componen de *pixeles* y *voxels*. Las imágenes se componen de pequeños cuadritos denominados “pixeles” (elementos de imagen), cada uno de los cuales toma una escala de 1 (negro) a 256 (blanco). Cada pixel representa cerca de 1 mm de tejido cerebral por cada lado. El grosor de cada imagen frecuentemente es de 3 a 5 mm, con lo que se crea un elemento tridimensional de volumen o “voxel”, que tiene la forma de una caja de zapatos.

Tomografía axial computarizada (TAC)

La tomografía axial computarizada (TAC; *tome* es la palabra griega para rebanada) se basa en la bien conocida radiografía. En la figura 10.5 se muestra un aparato de tomografía. Una vez que se coloca la cabeza en el aparato, se dispara un haz de rayos X a través del cerebro. A medida que estos haces salen del cerebro, se ven obstaculizados a causa de que el cerebro contiene tejido vivo denso. El tejido muy denso, como el hueso, bloquea los rayos X; la materia gris y el líquido cefalorraquídeo bloquean muchos menos rayos X. La obstaculización o atenuación del paso de los rayos X es lo que proporciona la imagen final. Los rayos X pierden algo de su energía a causa de su interacción con los electrones, y el grado de atenuación de la energía depende tanto de la densidad de los electrones dentro del tejido como de la densidad real del tejido mismo. La TAC proporciona un contraste relativamente deficiente de la materia blanca (fibras nerviosas) y gris (núcleos celulares); a fin de mejorar el contraste, se inyecta yodo en el torrente sanguíneo (éste absorbe una mayor cantidad de rayos X), lo que resulta especialmente útil para contrastar los vasos sanguíneos y el tejido cerebral circundante (p. ej., en la angiografía TAC, que se utiliza para medir el rompimiento de los vasos sanguíneos).

FIGURA 10.5

Equipo de TAC e imágenes del cerebro. (Fotografía © Chris Priest / Science Photo Library.)



Existen programas de cómputo (algoritmos) que miden la densidad de la señal registrada por los sensores y que calculan el grado de atenuación de cada voxel (es decir, pixel de volumen) para formar las imágenes tomográficas del cerebro. La TAC se encuentra ampliamente disponible y es útil para distinguir el grado de líquido cefalorraquídeo y de tejido cerebral, lo que demuestra el tamaño de los ventrículos y surcos centrales. Sin embargo, sus desventajas incluyen el uso de rayos X y, por lo tanto, exposición a radiación; es frecuente que sea necesario utilizar un material de contraste (p. ej., yodo), y el lóbulo temporal y la materia gris subcortical son difíciles de plasmar en imágenes.

El uso de la TAC se empezó a utilizar ampliamente en la década de 1970. Se utiliza para excluir enfermedades estructurales en pacientes que presentan un posible trastorno psiquiátrico (p. ej., confusión, psicosis y demencia). Sin embargo, en el campo de la investigación, la TAC se ha desechado en favor de otras formas de neuroimagenología (como la IRM; véase adelante), que proporcionan mucho más detalle y resolución espacial.

Tomografía por emisión de positrones (TEP)

La tomografía por emisión de positrones (TEP) no mide el volumen de las estructuras cerebrales; mide la actividad metabólica y el flujo de sangre del cerebro, así como la cantidad y función de los receptores de neurotransmisores. En la TEP, la actividad metabólica cerebral se mide a través de la metabolización de la glucosa (la glucosa proporciona la energía que el cerebro necesita durante el procesamiento) contenida en el flujo sanguíneo cerebral regional (FSCr).

La TEP utiliza una sustancia radiactiva que se vincula ya sea a una sustancia corporal normal (p. ej., glucosa) o a algún fármaco (en el caso de estudios de enlaces de receptores). Cuando se le clasifica con un químico emisor de positrones se le conoce como marcador radiactivo. Este marcador se inyecta en el torrente sanguíneo, donde cruza la barrera hematoencefálica y circula dentro de la vasculatura cerebral (sistema sanguíneo del cerebro). A medida que se degrada, el marcador emite positrones, que interactúan con los electrones circundantes para producir dos fotones de rayos gamma. El equipo TEP cuenta con una serie de sensores que rodean la cabeza y que detectan estas emisiones.

Lo único que se registra como señal es la llegada simultánea de dos fotones a sensores opuestos y éstos permiten la localización de las emisiones, ya que la reacción debe haber sucedido en línea entre los dos sensores. Una reconstrucción computarizada provee la imagen tomográfica de la distribución del marcador. El equipo en sí es muy parecido al equipo de IRM (véase adelante), pero su funcionamiento es completamente distinto.

Neuroquímica

La ventaja de la TEP es su capacidad de cuantificar los receptores de neurotransmisores y visualizar los sitios de acción de los fármacos, además de que la medición de la metabolización de la glucosa cerebral y el flujo sanguíneo cerebral regional se pueden utilizar para estudiar la actividad del cerebro en reposo o para mapear la activación cerebral durante tareas cognoscitivas y motoras. Si consideramos las desventajas, utiliza sustancias radiactivas, por lo que la exposición a la radiación es un factor importante en su uso a largo plazo.

La TEP ha resultado enormemente útil en la comprensión de la química del cerebro y en la investigación de los efectos de distintos fármacos sobre la química cerebral. En el caso de fármacos, una TEP implica la inyección de un marcador radiactivo que tiene una elevada afinidad y especificidad para el receptor bajo estudio (p. ej., dopamina). A medida que el marcador viaja a lo largo del cerebro, se enlaza con sus receptores afines. Las emisiones de la sustancia radiactiva (ligando) a lo largo del tiempo se pueden medir y localizar para dar una indicación de dónde se está enlazando la sustancia y con qué fuerza. De manera alternativa, esta técnica se puede utilizar para estudiar el sitio de acción de los fármacos. Si a un individuo se le administra un medicamento que selectivamente bloquea los receptores de la dopamina D_2 y después se le realiza una TEP con racloprida (un ligando del receptor D_2), entonces el individuo mostrará una reducción de enlaces del ligando, ya que algunos de los receptores D_2 ya estarán ocupados por el fármaco. La TEP tiene una resolución espacial de 3.5 mm.

La glucosa es la fuente principal de energía para las neuronas. Un metabolismo anormal de la glucosa indica una patología subyacente que se puede detectar. El metabolismo regional de la glucosa se puede analizar por medio de la TEP durante un estado de reposo, o bien durante la realización de alguna tarea cognoscitiva, mediante la monitorización de las emisiones del marcador a medida que se metaboliza. Se generan imágenes procesadas por computadora que utilizan colores para indicar el grado de metabolización de la glucosa.

La TEP es conveniente para la evaluación de la distribución de receptores en el cerebro y para la medición del flujo sanguíneo cerebral durante evaluaciones neuropsicológicas. Así también, es posible realizar una localización anatómica mejorada de la actividad cerebral superponiendo la información obtenida mediante una TEP sobre las IRM. Las desventajas incluyen una resolución espacial y temporal baja cuando se le compara con la IRM además del uso de sustancias radiactivas, que limitan las exploraciones repetidas.

Imagen de resonancia magnética (IRM)

La imagen de resonancia magnética (IRM) es una técnica de punta para la exploración anatómica y funcional. Ha abierto toda una nueva manera de estudiar las estructuras y funciones cerebrales y, de manera específica, nos permite ver la activación del cerebro durante la realización de tareas mentales, incluyendo pensamientos, sentimientos, juicios,

decisiones, etc. Primero se discutirá la IRM anatómica antes de analizar sus capacidades funcionales.

La imagen de resonancia magnética se introdujo a mediados de la década de 1980. Su popularidad se debe a su poder imagenológico y a su naturaleza no invasiva; no hay necesidad de inyectar marcadores radiactivos en el torrente sanguíneo (y los campos magnéticos no tienen riesgos conocidos). A inicios de la década de 1990, alcanzó su máximo potencial en la evaluación de la relación entre estructura y función. El equipo IRM es costoso de adquirir y operar, pero ahora se encuentra ampliamente disponible en la práctica clínica y para la investigación de punta en neurociencias. Se muestra una habitación de resonancia magnética en la figura 10.6.

Elementos básicos de la IRM

En términos sencillos, el cuerpo contiene átomos de hidrógeno (protones) que actúan como pequeños imanes, cada uno con un pequeño campo magnético bipolar (polos norte y sur). El equipo de resonancia magnética consiste en un imán poderoso. Cuando la cabeza se coloca dentro de este imán, los protones se alinean con el eje del imán, todos en la misma dirección. La resonancia magnética funciona descargando una onda de radiofrecuencia (RF) hacia estos átomos; esto ocasiona que los átomos empiecen a rotar y, a medida que regresan a su orientación norte-sur dentro del campo magnético, emiten ondas de radio que se pueden detectar. El truco es que en cada tejido diferente del cuerpo, los átomos rotan a diferentes velocidades, de modo que cada tejido se puede diferenciar en el equipo y añadirse a la representación general para construir la imagen final.

La señal de la RM se puede localizar para producir imágenes de cortes del cerebro por medio de la aplicación de un pulso de radiofrecuencia que sólo excite a los protones de una sola sección. En la actualidad es posible obtener cortes de 1 mm de la totalidad del cerebro.

Las ventajas de la resonancia magnética son una excelente resolución espacial que permite la visualización de estructuras en la profundidad del cerebro que no son visibles con otras técnicas. Las limitaciones incluyen la naturaleza enclaustrada del escáner y el ruido que produce, lo que puede inducir sensaciones de claustrofobia en algunos individuos. El costo del equipo es elevado, como también lo son los costos de operación. Es

FIGURA 10.6

Equipo de resonancia magnética e imagen del cerebro. (Fotografía © Geoff Tompkinson/Science Photo Library.)



superior a la TEP en cuanto a que ofrece la oportunidad de mapear funciones cognitivas a un grado neuroanatómico extremadamente preciso, lo que ayuda a identificar las estructuras y redes funcionales de los procesos normales así como de los patológicos.

La volumétrica basada en IRM es una tecnología bien establecida con un rango enorme de aplicaciones potenciales para la medicina y las neurociencias humanas (la fundamentación y aplicaciones de esta tecnología se describen en Caviness *et al.*, 1999). Como ejemplo de una IRM anatómica, considere un estudio que se llevó a cabo para localizar la base neural de los movimientos oculares sacádicos (véase el capítulo 9). Se realizó una exploración de 17 pacientes utilizando imagen de resonancia magnética y posteriormente se analizaron las imágenes en cuanto a ciertas *regiones de interés* (RDI).³ Se examinaron las áreas prefrontales y premotoras, el tálamo y el vermis del cerebelo, además de que se midió el volumen total del cerebro. Se evaluó el movimiento ocular en diferentes puntos temporales. Posteriormente, se correlacionaron el desempeño en la tarea sacádica y el volumen de estas áreas (en el modelo de regresión se controló el volumen total del cerebro porque el tamaño de una región específica se correlaciona parcialmente con el tamaño total del cerebro). Sólo se encontró una asociación significativa con el desempeño sacádico: el vermis cerebelar (Ettinger *et al.*, 2002). Aunque este resultado es consistente con el papel del cerebelo en el movimiento motor fino (véase el capítulo 5), existen varias explicaciones para este hallazgo: las diferencias de tamaño podrían relacionarse con la glía, con las neuronas o con las conexiones neurales. Las correlaciones tamaño-función no necesariamente implican que la región identificada es el principal lugar de los efectos del desempeño. Por esta razón, se requiere de la IRM funcional para mostrar las regiones que muestran activación *durante* la realización de una tarea psicológica.

Imagen de resonancia magnética funcional (IRMf)

La psicología biológica ha pasado por una revolución en los últimos 10 años en el uso de la resonancia magnética para explorar procesos psicológicos *en marcha* dentro del cerebro. Ahora, examinemos la imagen de resonancia magnética funcional (IRMf).

Sin duda, la imagen de resonancia magnética funcional es uno de los avances más importantes en la neurociencia psicológica y psiquiátrica. Con una resolución espacial excelente de hasta 1 mm y una resolución temporal de un segundo o menos, es muy superior a la TEP en cuanto a neuroimagenología funcional. Puede mapear funciones cognitivas relacionándolas con estructuras neuroanatómicas muy precisas, lo que ayuda a identificar las relaciones estructura-función normales, así como las relaciones estructura-función anormales en la psicopatología. Buxton (2002) proporciona una buena introducción.

Procesos neurofisiológicos de la IRM

¿Qué procesos neurofisiológicos dan lugar a la señal IRM? En otras palabras, ¿qué es lo que mide la IRM?

La IRMf detecta regiones de actividad neuronal por medio del monitoreo de los niveles de oxigenación sanguínea: la imagenología *dependiente del nivel de oxigenación sanguínea* (DNOS) es la forma más común de resonancia magnética funcional. Esta técnica depende de la suposición de que a medida que aumenta la actividad neural, también lo hace el flujo de sangre oxigenada a esa región en particular. Debido a que la irrigación de sangre oxigenada sobrepasa la demanda de oxígeno, es posible detectar el exceso en la cantidad de sangre oxigenada en comparación con la sangre desoxigenada. El cambio resultante en la proporción entre desoxihemoglobina y oxihemoglobina ocasiona el aumento que se observa en la señal de resonancia magnética: esto funciona como marcador indirecto de la activación y, por lo tanto, de la función. La señal se mapea

sobre la exploración anatómica del sujeto. Los datos se pueden combinar entre sujetos para proporcionar imágenes promediadas por grupo que se mapean sobre coordenadas neurológicas estándar.

Como se señaló antes, cuando se colocan dentro de un poderoso campo magnético, los átomos de hidrógeno se alinean con dicho campo y cuando se aplica un pulso de radiofrecuencia (RF), esta alineación se altera. Después de que se elimina el pulso, los átomos regresan a su posición original. El tiempo que los átomos toman para regresar a esta posición inicial se ve afectado por el tipo de tejido circundante y por las propiedades magnéticas del mismo: es esta diferencia de tiempo (denominada tiempo de relajación) la que permite que se capturen las imágenes de las propiedades diferenciales del tejido. Este efecto se puede relacionar con la oxigenación de la sangre en el caso de la IRMf.

La activación de un área específica del cerebro se acompaña de un aumento en el flujo sanguíneo. La sangre oxigenada y la no oxigenada tienen propiedades magnéticas diferentes, de modo que la sangre oxigenada en las áreas activas conduce a mayores tiempos de relajación, lo que produce señales más poderosas de tales regiones activas. La señal es dependiente de los cambios en niveles de oxigenación sanguínea: éste es el efecto DNOS.⁴

Diseños de investigación

La mayoría de los estudios IRMf utilizan un diseño de investigación de bloques que comprende el uso de bloques alternantes (p. ej., una serie de los mismos ensayos) de condiciones experimentales. Por ejemplo, es posible que el investigador esté interesado en localizar las áreas cerebrales que participan en el procesamiento emocional. Podría presentar bloques de tres tipos de caras: *a*) caras que expresan temor; *b*) caras que expresan desagrado, y *c*) caras neutrales. Si observara los patrones de activación para cada tipo de estímulo *en forma separada*, sencillamente estaría observando la activación total del cerebro; tanto la relacionada con cada expresión facial específica, así como la relacionada con todo lo demás que estuviese sucediendo dentro del cerebro: esto no sería de lo más informativo. La IRMf utiliza un *método sustractivo*: se asume que la activación durante todas las exploraciones es idéntica *aparte* de aquellas áreas implicadas en la experiencia emocional específica. Según esta lógica sustractiva, si restan *a*) la activación ante la cara atemorizada de la activación ante las caras neutrales y, por otro lado, *b*) la activación ante las caras de desagrado de la activación ante las caras neutrales, quedarán con la activación específica ante el temor y el desagrado, respectivamente.

Utilizando una técnica sustractiva de diseño de bloques, la percepción consciente de las caras atemorizadas (vs. las caras neutrales), presentadas a un nivel de conciencia activa, provocó la activación de la *amígdala* (que se sabe está implicada en el procesamiento del temor; LeDoux, 2000); la percepción consciente de la expresión facial de desagrado (vs. el control) activó una región cerebral distinta, conocida como *ínsula* (Phillips *et al.*, 1997, 1998*a, b*). Este patrón de efectos se conoce como *disociación doble*.

Como se discutió en el capítulo 8, se observa una *disociación doble* cuando se puede demostrar que la activación de la región cerebral X_1 se relaciona sólo con la función Y_1 y que la activación del área cerebral X_2 se relaciona únicamente con la función Y_2 (X_1 no se relaciona con Y_2 y X_2 no se asocia con Y_1). Dado este patrón de efectos, se puede tener una confianza razonable en la afirmación de que esto no refleja un efecto generalizado en el que X_1 y X_2 están activando Y_1 a Y_n o a algún otro elemento (p. ej., dificultad de la tarea); estas posibilidades no se podrían descontar con una *disociación sencilla*, donde un área X se relaciona con la función A , pero ni la B (no sería posible concluir que la función B está mediada por otra área cerebral).

Un desarrollo en la IRMf es la IRMf *relacionada con eventos*, que implica la medición del cambio de la señal (activación) que resulta a partir de un ensayo o presentación de estímulo *único* (en lugar de un promedio a partir de un bloque de ensayos); esto da lugar a diseños experimentales mucho más sensibles. Con los desarrollos tecnológicos futuros, se espera que la IRMf logre tener resoluciones temporales mayores, realizando mediciones en milisegundos más que en segundos. Una vez que esto se haya logrado, la neuroimagenología y la electrofisiología (EEG y MEG) se podrán combinar para crear una sola herramienta de investigación, aunque es posible que se sigan utilizando estas técnicas por separado por razones de conveniencia y costo.

Ventajas y desventajas de la IRMf

La imagen de resonancia magnética funcional es no invasiva y segura; por lo general, no requiere del uso de radiactividad (aunque en ocasiones sí es necesaria a fin de intensificar la resolución espacial) y utiliza la propia respuesta hemodinámica del cerebro a la actividad neural como marcador endógeno. Siendo esto así, las exploraciones repetidas no representan un problema. La descripción de la neuroanatomía funcional de los procesos psicológicos ofrece un marco para investigar los efectos de los tratamientos farmacológicos: se pueden medir los cambios en función antes y después del tratamiento medicamentoso; esto resulta de especial importancia para la psiquiatría, ya que se puede medir la activación cerebral en padecimientos tales como la esquizofrenia en pacientes individuales para garantizar que están recibiendo la terapia farmacológica óptima para su padecimiento específico. Otra implicación clínica es que la exploración longitudinal permite que se midan los cambios en función cerebral a lo largo del tiempo: esto ofrece información vital acerca del progreso de enfermedades neurológicas e indica el camino para realizar intervenciones terapéuticas novedosas.

En la práctica clínica, la IRMf se utiliza para localizar funciones cerebrales en pacientes que padecen de tumores o epilepsia y que son candidatos a cirugía. Es importante asegurar que la extirpación del tumor no ocasione deficiencias posoperatorias; la IRMf permite que se lleve a cabo un mapeo de funciones cognoscitivas y motoras a fin de identificar las regiones que deben evitarse y las funciones que posiblemente estén en riesgo a causa de la cirugía.⁵ Por lo general, antes de que se sometan a cirugía por epilepsia, se examina a los pacientes a fin de determinar el hemisferio dominante para el lenguaje; antes, esto se lograba anestesiando cada hemisferio por separado y realizando pruebas neurofisiológicas (como se discutió en el capítulo 3, Wilder Penfield llevó a cabo procedimientos a cerebro abierto para estimular regiones corticales y así activar funciones sensoriales, motoras y cognoscitivas).

Espectroscopia por resonancia magnética (ERM)

La espectroscopia por resonancia magnética (ERM) se utiliza para el estudio de la neuroquímica. Mientras que la TEP proporciona información acerca de los receptores de neurotransmisores, la ERM proporciona información acerca de los metabolitos de una variedad de sustancias que se encuentran involucradas en los procesos bioquímicos básicos (se puede utilizar para estudiar aminoácidos, neurotransmisores y sus metabolitos, y compuestos implicados en los procesos energéticos del cerebro; también se utiliza para el estudio del metabolismo de la membrana neuronal y es de especial utilidad en la farmacocinética y farmacodinámica de distintas drogas).

Es posible estudiar la neuroquímica porque la señal emitida durante la relajación ofrece un espectro que exhibe la intensidad de distintas entidades químicas y el cambio en frecuencia resonante —en partes por millón (ppm)—. El ambiente químico afecta las



¿Cómo es que las técnicas de resonancia magnética han abierto campos totalmente nuevos de investigación?

señales emitidas, permitiendo, de esta manera, la construcción de un espectro por ERM (es decir, una *alteración química*).

Resumen de técnicas electrofisiológicas y neuroimagenológicas

Cada técnica electrofisiológica y neuroimagenológica ofrece discernimientos únicos acerca del cerebro y cada una cuenta con fortalezas y debilidades. La principal ventaja de la electrofisiología (PRE) es la impactante resolución temporal de la respuesta, detectando reacciones a estímulos en un rango de milisegundos; la desventaja principal es la deficiente resolución espacial y la duda en cuanto a la fuente de generación de las señales eléctricas (p. ej., es posible que algunas de las señales se generen a cierta distancia del sitio de colocación del electrodo; a éstos se les denomina *potenciales de campo lejano*); el EEG toma un camino enredado entre el área activada de la corteza y el electrodo colocado sobre el cuero cabelludo. El MEG también tiene una impactante resolución temporal y una buena resolución espacial. Sin embargo, ninguno de estos métodos electrofisiológicos se acerca a la resonancia magnética en cuanto a resolución y claridad espacial, pero en este caso la desventaja es la deficiente resolución temporal (cuadro 10.1).

En la actualidad, se está haciendo evidente que el progreso en las neurociencias humanas se verá auxiliado por la combinación de las técnicas PRE, MEG e IRM, cada una de las cuales ofrece ventajas que neutralizan las desventajas de los otros métodos.

La IRMf ha sido especialmente influyente en la investigación del cerebro, complementando a los enfoques anteriores para establecer las relaciones estructura-función, particularmente: *a*) estudios posmórtem de la interconexión entre diversas áreas neurales; *b*) extrapolación de la anatomía funcional de primates (estudios de lesiones); *c*) experimentos sobre la superficie cortical expuesta durante neurocirugías y *d*) evidencia de déficit funcionales específicos en pacientes con daño cerebral. Ninguna de estas técnicas proporciona datos funcionales incontrovertibles.

No obstante, tanto la resonancia magnética funcional como la TEP adolecen de problemas: ninguna de ambas técnicas ofrece una medición de la actividad cortical primaria

Cuadro 10.1 Principales ventajas y desventajas de las técnicas EEG/PRE y neuroimagenológicas

Técnica	Ventajas	Desventajas
EEG/PRE	Excelente resolución temporal; relativamente económico; sensible a sofisticadas manipulaciones experimentales; amplias aplicaciones prácticas (p. ej., detección de mentiras).	Resolución espacial deficiente; deficiencias en la localización de la fuente; incertidumbre en cuanto al significado preciso de los componentes.
MEG	Excelente resolución temporal; excelente localización cortical.	Localización subcortical deficiente; costoso.
TAC	Amplia disponibilidad; comparativamente económica.	Imágenes poco nítidas.
TEP	Sensible a la actividad bioquímica (funcional).	Mala resolución temporal y espacial; requiere de la inyección de un marcador radiactivo.
IRM	Buen detalle espacial; imágenes funcionales.	Deficiente resolución temporal; ambiente ruidoso y claustrofóbico.

(se asocian con procesos metabólicos que se asume se correlacionan de manera elevada con el área funcional) y dependen de técnicas de sustracción (si la condición control no se especifica de manera precisa, la actividad cerebral residual restante después del proceso de sustracción carecerá de una clara explicación). En la TEP, la proporción de señal a ruido es tan mala que es necesario realizar promedios a partir de un gran número de individuos (ignorando la variación estructural significativa que existe entre las personas). Sin embargo, dada la relativa novedad de estas técnicas, es probable que dichas limitaciones se superen rápidamente al avanzar nuestros conocimientos de la ciencia del cerebro y de la tecnología neuroimagenológica.



¿El poder de la resonancia magnética funcional ha superado a las demás técnicas neuroimagenológicas?

Otras técnicas de imagenología cerebral

Por último, existen otras tecnologías de imagenología cerebral que se están desarrollando y utilizando para propósitos de investigación y que se sintetizan adelante.

Espectroscopia por infrarrojo cercano funcional (EICf)

La imagenología óptica del cerebro utiliza una técnica infrarroja de manera no invasiva para medir los cambios hemodinámicos (es decir, oxigenación y volumen sanguíneo) que suceden durante tareas cognoscitivas (Villringer y Dirnagl, 1997). Se restringe a la medición de la actividad cortical —por lo general, de la corteza prefrontal— y no tiene la capacidad para proporcionar imágenes funcionales de la actividad de áreas más profundas del cerebro. Durante el aumento en la actividad cerebral, el flujo sanguíneo cerebral regional (FSCR) se eleva y este flujo sanguíneo, que excede la elevación del consumo de oxígeno, conduce a un incremento en la oxigenación de la hemoglobina. La hemoglobina oxigenada y la desoxigenada tienen propiedades ópticas características en los espectros de luz visible e infrarrojo cercano. De hecho, el tejido cerebral es relativamente transparente a la luz en el rango infrarrojo cercano (ésta es la *ventana óptica*; 700 a 900 nm). El equipo consiste en fuentes luminosas y detectores de luz y, a diferencia de otras técnicas de neuroimagenología, es portátil. Por lo tanto, se puede utilizar en ambientes con limitaciones de espacio (p. ej., ambientes con gravedad alterada, centrífugas, naves espaciales y estaciones espaciales) y tiene aplicaciones militares en los casos en que se deben realizar evaluaciones del desempeño cognoscitivo bajo condiciones ambientales extremas (p. ej., pilotos de guerra en acción).

Ultrasonografía Doppler transcraneal funcional (UDTCf)

La ultrasonografía Doppler transcraneal funcional utiliza el sonido, en lugar de la luz, para evaluar la actividad funcional de la corteza. A pesar de que no es invasiva y de que es económica, esta técnica sufre de una mala resolución espacial. Se coloca una tira de sensores sobre la corteza frontal y se miden las propiedades sonoras de la activación cortical (velocidad del flujo sanguíneo). En un estudio (Vingerhoets, Berckmoes y Strobant, 2003), se midió la velocidad del flujo sanguíneo (VFS) en las arterias cerebrales de 36 participantes diestros que escuchaban grabaciones de actores que pronunciaban oraciones con significados felices, tristes, enojados, temerosos y neutrales, utilizando tonos de voz que fueran neutrales o emotivos (los tonos emocionales podían ser congruentes o incongruentes con el significado de las oraciones). Se pidió a los participantes que informaran ya fuera del significado de la oración o bien del tono de voz. Por medio de la UDTCf, se encontró que el hemisferio izquierdo presentaba la misma activación



PREGÚNTASE

En principio, ¿qué otras técnicas neuroimagenológicas podrían desarrollarse?

cuando los participantes atendían al tono o al significado (el “qué” de la emoción); sin embargo, el hemisferio derecho se activaba más cuando prestaban atención al tono de voz (el “cómo” de la emoción). Este estudio sugiere que el hemisferio derecho es más importante en el procesamiento del tono emocional, mientras que el hemisferio izquierdo es más importante en la evaluación del significado emocional (semántica).

Conclusión

Cada una de las técnicas neuroimagenológicas estudiadas tiene sus propias ventajas y desventajas. El viejo caballito de batalla de la neuroimagenología, la electrofisiología, aún se utiliza extensamente en la actualidad y ofrece una resolución temporal que aún no pueden igualar las técnicas más novedosas (p. ej., IRM); el desarrollo de programas de análisis más sofisticados ha ayudado en la interpretación de datos provenientes de EEG/PRE (p. ej., el “análisis de fuente” de las áreas cerebrales que generan las señales). Cada vez más se están utilizando técnicas distintas en conjunto para beneficiarse de sus fortalezas mutuas (p. ej., EEG/PRE e IRM). Sin embargo, una observación que da mucho que pensar acerca de todas las técnicas de neuroimagenología se refiere a su naturaleza esencialmente correlativa: dependen de la asociación de un cambio en el funcionamiento del cerebro (p. ej., una señal DNOS) con algún evento psicológico (p. ej., el procesamiento de caras emotivas). Aunque los diseños de investigación son experimentales —por ejemplo, se pueden presentar distintos tipos de caras emotivas, ya sea en bloques o de manera individual— lo que se está observando son los cambios *asociados* en actividad cerebral. En contraste, las técnicas utilizadas en la neurofisiología y la psicofarmacología permiten una manipulación directa del cerebro, donde se pueden medir los *efectos* del procesamiento cerebral. Además de lo anterior, los problemas de resolución espacial y temporal —así como algunas cuestiones restantes en cuanto a los procesos neuronales exactos que se están midiendo y la fuente de que provienen— deben atemperar nuestro entusiasmo por estas técnicas. Cuando primero se introdujo, había elevadas expectativas de lo que lograría la neuroimagenología funcional; sin embargo, en la actualidad existe un cierto desencanto porque no ha resultado posible realizar un mapeo complejo e inequívoco región a función (Fletcher, 2004). No obstante, la investigación progresa al mismo ritmo que se refinan estas técnicas, muchas de las cuales (en especial la resonancia magnética funcional) ya han transformado a la psicología biológica desde la década de 1980. Sin duda, las innovaciones tecnológicas futuras abrirán mayores oportunidades de investigación y expandirán nuestro conocimiento acerca de las bases neurales de los procesos psicológicos.

Preguntas de aprendizaje

1. ¿Por qué han resultado tan útiles el EEG y los PRE en el estudio de los procesos psicológicos?
2. ¿Por qué no existe un solo método neuroimagenológico que prefieran todos los investigadores?
3. ¿Cuáles son los fines de la imagenología funcional y en qué difiere la información que proporciona de la imagenología estructural?

4. ¿Cuáles serían los beneficios de combinar los métodos electrofisiológicos con los neuroimagenológicos?
5. ¿Algún día será posible que las técnicas neuroimagenológicas revelen la verdadera naturaleza de las relaciones estructura-función?

Notas

- 1 Según la definición de psicofisiología que se proporciona en el capítulo 9, la electrofisiología y la neuroimagenología también son técnicas psicofisiológicas; sin embargo, son lo suficientemente distintas en cuanto a procedimientos y propósito para considerarlas como clase separada de herramientas de investigación.
- 2 A menudo, se denomina P3 a P300 y P4 a P400, etc., porque estos picos no siempre corresponden a los milisegundos precisos después del inicio del estímulo, pero se sigue pensando que representan los procesos psicológicos asociados con los tiempos modales.
- 3 Se toma un enfoque de regiones de interés cuando existen asociaciones predichas o conocidas entre las mediciones psicológicas de interés y las estructuras cerebrales. Medir todas las regiones posibles amplía enormemente la probabilidad de encontrar una asociación estructura-función estadísticamente significativa al azar (es decir, un error tipo I).
- 4 Muchos estudios IRMf no analizan ni informan los cambios DNOS de manera directa; más bien, analizan las señales DNOS y procesan estas señales mediante modelos matemáticos que imponen ciertas suposiciones sobre los datos. Dependiendo del programa de análisis específico utilizado, se pueden obtener resultados distintos; por ejemplo, se ha tenido conocimiento de que un programa muestra *activación* en una región, mientras que otro muestra una *desactivación*. Como en otras áreas de diseño de investigación y estadística, la interpretación de los resultados puede depender de manera crítica de las suposiciones que subyacen al modelo matemático que se está sometiendo a prueba. Una segunda característica estadística de la resonancia magnética funcional es el criterio que se utiliza para identificar un área de activación-desactivación: un criterio estricto conduce a un número relativamente pequeño de áreas identificadas; un criterio más flexible a un número relativamente grande de áreas.
- 5 Antes de la amplia disponibilidad de la IRMf, la localización de funciones de lenguaje que se realizaba antes de una cirugía se realizaba por medio de un procedimiento conocido como *prueba carotídea de amital sódico*: se inyectaba amital sódico (un barbitúrico sedante) en la arteria carótida y esto anestesiaba el hemisferio ipsilateral (del mismo lado) de manera temporal. A continuación, se podían medir diversas funciones cognitivas antes de intentar llevar a cabo la cirugía.

Lecturas adicionales

- Andreassi, J. L. (2000). *Psychophysiology of Human Behaviour and Physiological Response*. Nueva York: Lawrence Erlbaum.
- Cabeza, R. y Kingstone, A. (eds.) (2001). *Handbook of Functional Neuroimaging of Cognition*. Cambridge, MA: MIT Press.
- Sharma, T. y Chitnis, X. (2000). *Brain Imaging in Schizophrenia: Insights and Applications*. Londres: Remedica.

Neurofisiología

OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

El lector podrá:

1. Describir técnicas de registro y estimulación, utilizando ejemplos específicos.
2. Resumir los métodos y fortalezas/debilidades de la investigación de lesiones.
3. Explicar la manera en que se utilizan las técnicas de marcaje para la localización de circuitos neurales.
4. Discutir el potencial de la tecnología de células madre en el tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas.
5. Reflexionar acerca de las implicaciones éticas de la investigación invasiva en términos de consideraciones costo-beneficio.

El presente capítulo describe las principales herramientas *directas* de investigación cerebral por medio de procedimientos experimentales tales como lesiones e implantes que estimulan al cerebro. Por necesidad, la mayoría de estos estudios se llevan a cabo con animales no humanos, aunque en ocasiones estas técnicas invasivas se utilizan con seres humanos con propósitos terapéuticos (p. ej., implantes eléctricos que se utilizan para localizar los focos de convulsiones epilépticas, o lesiones de sitios específicos para reducir el dolor). En el capítulo 3 se describió otro tipo de investigación invasiva en la forma de la estimulación eléctrica que Penfield llevó a cabo sobre la corteza expuesta en pacientes de neurocirugía.

Hasta hace relativamente poco, tales técnicas de experimentación directa eran la fuente principal de datos experimentales del funcionamiento del cerebro; esto se complementaba por medio de la *neuropsicología clínica*, que consistía en correlacionar las funciones cerebrales con la estructura (p. ej., las consecuencias emocionales y cognitivas de daño accidental de los lóbulos frontales; véase capítulo 8). En la actualidad existe un amplio rango de técnicas neuroimagenológicas que permiten la investigación experimental del cerebro humano intacto (por ejemplo, IRMf; véase capítulo 10). Sin embargo, a pesar de los impactantes avances en las técnicas imagenológicas cerebrales,

siguen teniendo un importante papel los procedimientos experimentales tradicionales que ofrecen un grado mucho más elevado de control sobre variables clave y que representan una fuente única de datos que sencillamente no se encuentran disponibles hoy en día con el uso de otras técnicas. Por ejemplo, las técnicas de neuroimagenología son básicamente correlativas; aunque en la actualidad es posible manipular las variables psicológicas (p. ej., el tipo de caras emotivas que se muestran), no existe posibilidad de manipular las bases causales de las reacciones emotivas, que suceden en el cerebro. Así también, mientras que en la neurofisiología es posible registrar la actividad eléctrica proveniente de una sola célula (véase adelante), con la neuroimagenología sólo es posible medir la actividad combinada de miles, y a menudo millones, de células. Aún en los casos en que se puede manipular el cerebro de manera directa (p. ej., por medio de preparaciones farmacológicas), aún no es posible designar pequeñas poblaciones de células; el investigador debe conformarse con la “sensibilidad preferencial” de algunas células sobre otras (o circuitos neurales) y esperar que los efectos generalizados (aunque débiles) del fármaco sobre el cerebro no confundan los efectos sobre esas poblaciones de células de interés teórico.

El término *neurofisiología* se refiere al estudio experimental (directo) de los procesos fisiológicos del cerebro, a diferencia de la sola correlación entre la actividad cerebral y la función. La neurofisiología es diferente de la neuropsicología, psicofisiología y neuroimagenología en cuanto a que implica la manipulación *experimental* de los procesos cerebrales, lo que forzosamente es invasivo y, a menudo, destructivo.

Se analiza un número de técnicas neurofisiológicas: *a*) estudios de registro y estimulación; *b*) estudios de lesiones, y *c*) estudios de marcación. También se incluyen los detalles básicos de la cirugía cerebral (*procedimientos estereotáxicos*) y el análisis del tejido cerebral (*histología*). Carlson (2000) proporciona un tratamiento más detallado de estos temas. Por último, se resumen los emocionantes desarrollos en neurofisiología que tienen implicaciones importantes para la tecnología terapéutica cerebral.

Técnicas de registro

La actividad neuronal dentro del cerebro se asocia con cambios característicos en su actividad eléctrica, metabólica y química. La neuroimagenología permite la medición de la actividad eléctrica (y magnética), metabólica y química, pero los problemas de resolución temporal y espacial limitan a estas técnicas (véase el capítulo 10). Además, estas técnicas imagenológicas miden la compleja interacción entre procesos; no miden la actividad de poblaciones específicas de neuronas *de manera directa*. Por el contrario, la neurofisiología sí mide los procesos y el funcionamiento neuronal directamente (o, al menos, de manera mucho más directa).¹

Una forma de investigar la función de una población de neuronas es por medio del uso de la estimulación eléctrica o química; otra manera es mediante el registro pasivo (por medios eléctricos o químicos) mientras el animal realiza algún tipo de procesamiento psicológico (p. ej., responder a un estímulo aversivo condicionado). Ambas aproximaciones se denominan *estimulación eléctrica* y *registro*, respectivamente.

Hay dos tipos de estimulación/registro posibles. Primero, se pueden utilizar preparaciones *agudas* durante un breve periodo durante el cual se anestesia al animal; por lo general, tales estudios se limitan a la investigación de vías sensoriales o típicamente no implican observaciones conductuales. Segundo, se pueden utilizar preparaciones *crónicas* a lo largo de un periodo extendido posterior a que el animal se recupere de la cirugía;

en estos estudios, los electrodos implantados de manera crónica se pueden “conectar” al equipo de estimulación/registro cuando se requiere.

Registro de la actividad eléctrica

La actividad eléctrica se genera a partir de las señales eléctricas dentro de la neurona (p. ej., potenciales de acción). Esta actividad puede registrarse mientras el animal está involucrado en una variedad de conductas. La actividad eléctrica de las neuronas se registra por medio de *microelectrodos*: estos electrodos tienen una punta extremadamente fina y son capaces de registrar la actividad eléctrica de neuronas individuales (lo que se conoce como *registro de célula única, single-cell recording*).

Electrodos

Los *microelectrodos* se fabrican a partir de finos tubos de vidrio; el vidrio cuenta con la interesante propiedad de que, cuando se le calienta y se jalan los extremos, el vidrio suavizado puede estirarse para formar filamentos finísimos (no importa qué tanto se estire el vidrio, conservará el orificio que corre a lo largo de su interior). El vidrio no conduce la electricidad, por lo que el centro del tubo debe rellenarse con una sustancia electroconductiva (p. ej., una solución de cloruro de potasio). Este tipo de electrodo es adecuado para preparaciones agudas.

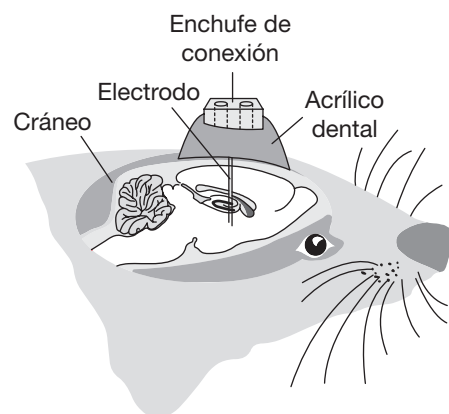
En el caso de registros crónicos, se requiere de un tipo más duradero de microelectrodo. Tales microelectrodos se pueden fabricar con finos alambres de tungsteno (el alambre se aísla con un barniz). Estos microelectrodos se conectan a enchufes eléctricos miniaturizados y estos enchufes se fijan al cráneo del animal, utilizando acrílicos desarrollados para la profesión dental. Después de recuperarse, se puede “conectar” al animal a fin de llevar a cabo experimentos de registro o estimulación (figura 11.1). De manera similar al EEG humano, las señales eléctricas provenientes del cerebro son débiles, de modo que se necesitan amplificar y almacenar para su análisis posterior.

En ocasiones, el investigador quiere registrar la actividad eléctrica no de una sola neurona, sino de una población de neuronas (una región del cerebro). Estos electrodos registran los potenciales postsinápticos de miles, o millones, de neuronas. Para este propósito específico, se utilizan *macroelectrodos*.

Como ejemplo de la aplicación de las técnicas de registro, veamos el trabajo de Luo, Fee y Katz (2003), quienes tomaron registros de neuronas individuales en el bulbo olfatorio accesorio de ratones —un núcleo que procesa las señales de feromonas de machos que exhiben conductas naturales—. Como se indicó en el capítulo 5, muchas especies de ma-

FIGURA 11.1

Microelectrodo implantado. Colocación de un electrodo crónico donde se muestra el electrodo, el acrílico dental y el enchufe.



míferos utilizan las feromonas para comunicar su estatus social y disposición reproductiva. De inicio, las feromonas se captan por medio de un órgano sensorial especializado, denominado órgano vomeronasal, que se encuentra dentro de la cavidad nasal. El órgano vomeronasal activamente bombea muestras de feromonas hacia una cavidad sensorial, donde se detectan por medio de receptores químicos similares a los que se utilizan para el gusto y el olfato. Estas neuronas sensoriales proyectan conexiones hacia una estructura neural denominada bulbo olfatorio accesorio. Las descargas neuronales en dicha área del cerebro se vieron moduladas por el contacto físico con machos y hembras conespecíficos, y las neuronas individuales se vieron activadas de manera selectiva por las combinaciones específicas del sexo y cepa del conespecífico, codificando información social y reproductiva. En esencia, esta información produce una “imagen feromonal” específica de otro animal, información evidentemente importante en términos de aptitud reproductiva.

Tales experimentos pueden revelar información importante acerca de la selectividad de respuesta. Por ejemplo, Luo, Fee y Katz (2003) expusieron a los ratones a distintas cepas (genéticas) de ratones macho y hembra. Se encontraron neuronas altamente selectivas para otra cepa; así también, otras neuronas respondían de manera selectiva a una combinación de cepa y género. Además, las neuronas feromonales reaccionaban cerca de 10 veces más lentamente que las neuronas olfatorias. Esta diferencia en velocidad podría reflejar su función evolutiva; el sistema olfatorio necesita reaccionar con rapidez al olor de un depredador, pero es posible que el sistema feromonal analice información más compleja relacionada con la conducta reproductiva. Tales estudios neurofisiológicos revelan la función de los sentidos químicos.

En ocasiones, los neurocirujanos implantan electrodos en el cerebro humano. Por ejemplo, es posible que deseen detectar la fuente de actividad eléctrica anormal que ocasiona convulsiones; así, posteriormente pueden extirpar este tejido anormal (es más común que se utilice un EEG para detectar la fuente de las convulsiones epilépticas). Así también, en ocasiones se utilizan implantes para la estimulación eléctrica de regiones del cerebro a fin de reducir el dolor crónico (véase adelante).

Ciertos experimentos en animales no humanos están diseñados para desarrollar procedimientos de “control mental” de dispositivos robóticos (*neurobótica*). Considere el experimento de Chapin y colaboradores (1999). Realizaron un implante crónico de un conjunto de electrodos (entre 21 y 46) en la corteza motora primaria (M1; véase el capítulo 5) y tálamo ventrolateral, y entrenaron a las ratas para que llevaran a cabo una tarea motora con sus patas delanteras. El entrenamiento implicaba presionar una palanca con resorte que movía un brazo robótico a un gotero de agua; una vez que se soltaba la palanca, el agua se transfería a la boca de la rata. Los registros neuronales obtenidos durante esta conducta se utilizaron para derivar funciones matemáticas que predecían el movimiento de las patas delanteras: más adelante, estas funciones se podían utilizar para estimular el cerebro a fin de que llevara a cabo estas conductas. Las funciones matemáticas se derivaron por medio del uso de redes neurales (véase el capítulo 7) para almacenar la información temporal para cada movimiento de la palanca. En el caso de pacientes con daño periférico (p. ej., la pérdida de sus brazos), estos resultados sugieren que sería posible utilizar técnicas de entrenamiento para desarrollar el control de un brazo robótico: los pacientes paralizados podrían utilizar grabaciones eléctricas para controlar dispositivos externos o sus propios músculos a través de la estimulación eléctrica funcional. Como se muestra en el capítulo 10, ya se han desarrollado técnicas de *autorregulación neural* que permiten la comunicación con pacientes con “síndrome de cautiverio” (Birbaumer et al., 1999); tales experimentos de “control mental” de dispositivos externos, que imitan el control mental habitual sobre los dispositivos de salida (p. ej., músculos) es un área

aplicada y muy emocionante de la psicología biológica (para una breve perspectiva general, véase Kubler, 2004).

Registro de cambios químicos: microdiálisis

En ocasiones, el investigador está interesado en registrar la secreción de ciertos neurotransmisores específicos. La *microdiálisis* es el método utilizado para lograr este fin. Este procedimiento permite el análisis del ambiente químico del cerebro mientras el animal intacto exhibe su conducta, por lo que representa una herramienta poderosa para la psicofarmacología.

La diálisis se refiere al proceso por medio del cual se separan sustancias químicas por medio de una membrana artificial permeable a ciertas moléculas, pero no a otras. Las moléculas que son más pequeñas que el tamaño de los poros de la membrana pasan a través de ella y pueden medirse; las moléculas de mayor tamaño no pueden pasar. Esta técnica es más conocida en el caso de pacientes que están esperando un trasplante de hígado (varias veces por semana se “limpia” su sangre para extraer sustancias tóxicas).

Un procedimiento de microdiálisis consiste en la inserción de una sonda en el cerebro que se fija al cráneo (por medio de una *cirugía estereotáxica*). Este procedimiento se vale del hecho de que los neuroquímicos liberados a causa de la actividad de las neuronas se derraman al fluido extracelular que rodea la terminal. El equipo de microdiálisis consiste en un pequeño tubo metálico que introduce una solución (el *medio de perfusión*) en una sección de los tubos de diálisis (es decir, un trozo de membrana artificial moldeado en forma cilíndrica); el líquido de perfusión pasa de manera continua (“fluye”) a través de la membrana semipermeable; otro pequeño tubo metálico retira la solución después de que ha circulado a través de la membrana, a fin de analizar los químicos específicos (los *concentrados del dializado*) (figura 11.2).

Ahora, utilicemos el método de microdiálisis para responder a una importante pregunta de investigación.

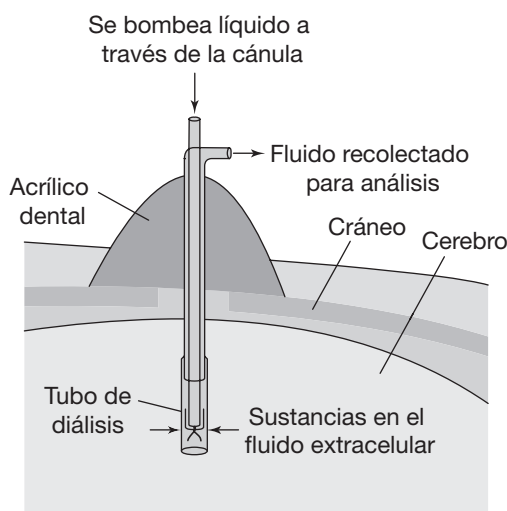


FIGURA 11.2

Aparato y proceso de microdiálisis. Una solución salina (es decir, el *medio de perfusión*) se infunde a través de la cánula interna para dirigirse al sitio de diálisis, donde recoge moléculas del fluido extracelular (es decir, las *concentraciones del dializado*).

Microdiálisis en el núcleo accumbens

Varios fármacos que aumentan el funcionamiento de la dopamina (p. ej., anfetaminas) influyen en las reacciones a los estímulos reforzantes condicionados. Podríamos preguntar: ¿cuál es el sitio dentro del cerebro en el que funcionan estos fármacos para facilitar las conductas mediadas por reforzadores? Un sitio que se ha identificado es el *núcleo accumbens* (p. ej., Fibiger y Phillips, 1988); esta región forma parte de los *ganglios basales* en el cerebro anterior (véanse capítulos 3 y 4). Sin embargo, existe un debate en cuanto al papel preciso que desempeña esta estructura. Cierta evidencia sugiere que la dopamina también se libera durante el condicionamiento aversivo y que los estímulos incondicionados también conducen a un aumento en la dopamina en esta región cerebral (p. ej., Besson y Louilot, 1995; Young, Joseph y Gray, 1993). Sin embargo, estos estudios de *condicionamiento* no han sido capaces de responder a la pregunta de si la liberación de dopamina ante el EC es contingente a las propiedades reforzantes específicas del EI (recompensa o castigo) o si es la asociación en sí (independientemente del reforzador) la que es responsable de esta liberación de dopamina. Young y colaboradores (1998) se abocaron a responder esta pregunta.

Young y colaboradores (1998) utilizaron la microdiálisis para examinar los cambios en los niveles de dopamina en el núcleo accumbens durante la formación de una asociación entre dos estímulos *neutrales* (es decir, un tono y una luz destellante), que en sí no evocan cambios en los niveles de dopamina según se pueden medir en el fluido extracelular. Se utilizó un paradigma de precondicionamiento sensorial (véase capítulo 7). Ya que los estímulos neutrales (EC1 y EC2) no tienen un valor inherente de motivación, no evocan una respuesta conductual, por lo que su formación asociativa es conductualmente silenciosa (es decir, no puede medirse en términos conductuales durante su formación); por lo tanto, se necesita una segunda etapa en el procedimiento experimental para revelar el efecto de esta asociación. Ahora, el EC1 se aparea con un EI y se establece la RC; a continuación, evaluemos la fuerza asociativa EC1-EC2 presentando el EC2 por sí solo: ahora, éste tiene el poder para evocar la RC formada por el condicionamiento EC1-EI aun cuando el EC2 nunca se ha asociado con el EI. (En este caso, el EI era un leve choque eléctrico a la pata, y la RC era la supresión de la conducta continua de lamido.)²

Los resultados de Young y colaboradores mostraron que la dopamina se liberaba ante la presentación de los estímulos apareados; los autores concluyeron que “la liberación de dopamina en el núcleo accumbens es sensible a las contingencias asociativas de los estímulos presentados y aumenta durante la formación de una asociación condicionada, aun cuando ninguno de los estímulos que entran en la asociación tiene importancia biológica, ni libera dopamina de manera inherente” (Young *et al.*, 1998, p. 1181). Así, por medio de una sonda de microdiálisis, es posible afirmar que la liberación de dopamina en esta región del cerebro no depende del reforzamiento (recompensa o castigo), sino que ocurre ante el sencillo aprendizaje asociativo. Sería difícil responder a la pregunta anterior por otro medio distinto al de la microdiálisis.

Como este ejemplo muestra, la microdiálisis es una forma poderosa de evaluar la actividad química asociada con la realización de una *función* psicológica, en el caso del precondicionamiento sensorial, donde no hubo conducta que medir durante la fase asociativa del aprendizaje. El experimento de Young y colaboradores mostró que es posible medir los procesos químicos asociados con los estados psicológicos centrales *inferidos*; y como lo demuestra el precondicionamiento sensorial, en ocasiones es necesario inferir estados centrales para darle sentido a las reacciones conductuales subsiguientes (en este caso, la supresión condicionada por el EC2).

Otras aplicaciones de la microdiálisis incluyen el análisis de los químicos liberados por medio de una autoestimulación eléctrica (véase adelante), lo que ofrece una perspectiva experimental única en cuanto a las bases cerebrales de la adicción.



¿Qué fuentes distintas de información aportan las técnicas de registro eléctrico y químico?

Estimulación de la actividad neural

Un enfoque complementario al del registro de la actividad cerebral es la estimulación. Es posible utilizar la estimulación eléctrica o química para investigar los efectos de la activación cerebral sobre diversas clases de conductas (p. ej., al comer, copular, evitar). Por ejemplo, si se estimula el hipotálamo, dependiendo del sitio específico de la acción, se evocan conductas tales como comer, beber, acicalarse, atacar y escapar. Otra forma de estimulación es la autoaplicada intracraneal (AAIC): aquí, la estimulación es contingente a la conducta operante; en esta forma de condicionamiento instrumental, el presionar una barra da inicio a la corriente eléctrica (este enfoque ha sido de utilidad en el estudio de las bases neurales de la recompensa; véase adelante).

La lógica de los estudios de estimulación se relaciona de manera cercana con los estudios de lesión del cerebro (véase adelante); si se lesiona el área x y se pierde la función y , entonces debería de ser cierto que la *estimulación* del área x evoca la función y (para una discusión acerca de disociaciones sencillas y dobles, véase el capítulo 8). Sin embargo, si dicha estimulación no tiene el efecto contrario al de una lesión, entonces esto prevendría que interpretásemos que el área x realmente es responsable de controlar la función y . Tomemos el ejemplo de una lesión a un área del cerebro que está implicada en la motivación sexual (pero existen muchas otras interpretaciones de esta asociación; p. ej., la lesión pudo haber dañado el procesamiento sensorial o motor). Pero cuando la estimulación eléctrica no despierta un interés sexual en animales no lesionados, haría sentido prestar mayor atención a esas explicaciones alternativas para esta aparente pérdida del apetito sexual.

No obstante, existen problemas con la interpretación de estudios tanto de estimulación como de lesión. Aun si una lesión al área x daña la función y , y la estimulación eléctrica del área x evoca la función y , sigue siendo incierto que el área x sea el centro neural para dicha función. En el caso de la motivación sexual, existen muchas otras interpretaciones (p. ej., el área x podría estar involucrada en el procesamiento de las cualidades sensoriales que aumentan el valor de incentivo de todos los estímulos, no tan sólo de las parejas sexuales). Aun así, estos problemas forman parte de la naturaleza de las investigaciones científicas, que requieren de un proceso continuo de comprobación y refinamiento de teorías.

Estimulación eléctrica vs. química

La estimulación eléctrica implica pasar una corriente eléctrica a través de un alambre insertado en el cerebro (posicionado mediante *cirugía estereotáxica*). La estimulación química implica la inyección de una pequeña cantidad de algún aminoácido excitatorio (p. ej., ácido glutámico; éste es el aminoácido excitatorio principal en el cerebro). La inyección del químico se logra por medio de un aparato permanentemente fijado al cráneo: para este propósito, se utiliza una cánula metálica.

La desventaja principal de la estimulación química es que es ligeramente más complicada que la estimulación eléctrica, pero su ventaja principal sobre la estimulación eléctrica es que activa los cuerpos celulares, pero no los axones, porque sólo los cuerpos celulares (y sus dendritas) contienen receptores a los neurotransmisores. Se sabe que la inyección de un aminoácido excitatorio en una región cerebral específica excita las células de ese sitio y que no excita los axones de otras neuronas que pasan a través del área. Por lo tanto, la estimulación química es más localizada y específica que la estimulación eléctrica.

La estimulación de una sola célula por medios químicos se logra por medio de una técnica denominada *microiontoforesis* (esto se refiere a la inyección de una cantidad muy pequeña de químicos portadores de iones): cuando las sustancias transmisoras se enlazan con los receptores postsinápticos, se abren los canales iónicos, produciendo potenciales postsinápticos excitatorios o inhibitorios (capítulo 4), mismos que se pueden medir. A fin de determinar los efectos de sustancias neurotransmisoras específicas (o fármacos que estimulan o bloquean receptores particulares) sobre la actividad de una neurona individual, se utiliza una *micropipeta multicanales*: este dispositivo consiste en dos o más microelectrodos de vidrio (micropipetas) unidas de modo que sus puntas se encuentran cerca unas de otras. También se fija un electrodo de registro para medir la actividad de la neurona.

Como se muestra en la figura 11.3, se puede utilizar una micropipeta de siete canales adherida a un microelectrodo de registro. Cada una de las pipetas se puede llenar con una sustancia transmisora, neuromodulador, fármaco u hormona. Se pasa una corriente eléctrica a través de una de las micropipetas y se liberan las moléculas. El electrodo de registro detecta la actividad neural de la célula expuesta a las moléculas. Si la célula cambia su frecuencia de descarga cuando se le inyecta una cantidad de la sustancia que se encuentra en la micropipeta, se puede inferir que la neurona cuenta con receptores para esa sustancia.

Como ejemplo de la estimulación química, Woodnorth y colaboradores (2003) examinaron los sitios de activación que conducían a un ritmo theta en el hipocampo (theta se observa durante las conductas voluntarias y la búsqueda de información, y se cree que representa un papel en la memoria, alerta, orientación y atención, así como en la ansiedad; véase Gray y McNaughton, 2000; Woodnorth y McNaughton, 2002). Woodnorth y sus colaboradores (2003) comprobaron si la estimulación química del hipotálamo afectaba el ritmo theta: utilizaron un fármaco que aumenta la inhibición producida por GABA (clordiazepóxido, una benzodiacepina ansiolítica). En total, se emplearon entre 5 y 7 cánulas, las cuales registraron la actividad eléctrica e inyectaron los químicos en

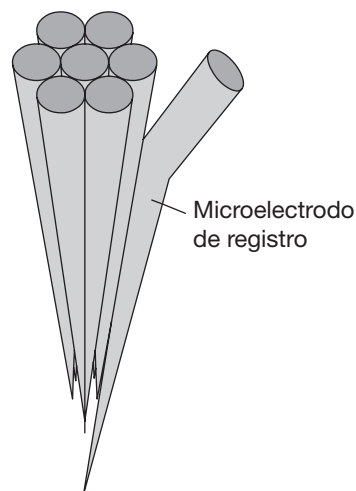


FIGURA 11.3

Procedimiento de microiontoforesis con una micropipeta de siete canales y un microelectrodo de registro. Cada una de las siete micropipetas se llena con una sustancia transmisora, neuromodulador, fármaco o hormona; se pasa una corriente eléctrica a través de una de las micropipetas para liberar las moléculas; después, se mide la actividad neural de la célula expuesta a las moléculas.

distintas regiones del hipotálamo. Se encontró que ambas formas de estimulación química reducían o aumentaban la frecuencia de theta, dependiendo de la región precisa de la inyección. Así, pudieron determinar las regiones del hipotálamo que representaban un papel en la actividad electrofisiológica de otra estructura cerebral, el hipocampo. Estos datos permitieron que los autores concluyeran que “la frecuencia theta puede determinarse por medio de una compleja interacción entre regiones moduladoras distintas, pero que interactúan, dentro del hipotálamo medio” (p. 317).

Estudios de autoestimulación intracraneal (AEIC)

Se han utilizado estudios de autoestimulación intracraneal (AEIC) y de condicionamiento espacial intracraneal (CEIC) a fin de analizar los efectos reforzadores de la estimulación eléctrica y los efectos de los fármacos. En los roedores, la AEIC ha identificado el área tegmental ventral (ATV) como el sitio de los efectos reforzadores de ciertos fármacos (p. ej., morfina y etanol); además, las inyecciones de estas drogas directamente al interior del ATV producen un CEIC (es decir, el animal elige moverse a una posición que asocia con la administración de estas drogas reforzantes y gratificantes; McBride, Murphy e Ikemoto, 1999). El ATV se proyecta a varias regiones del cerebro anterior, incluyendo el septum, amígdala, corteza prefrontal media y corteza entorrinal.

Olds y Milner (1954) llevaron a cabo uno de los estudios más conocidos en psicología. Señalaron que los estímulos tienen dos efectos: *a*) evocan respuestas, y *b*) refuerzan respuestas. En el estudio de la evocación de las respuestas, la atención se centra en el estímulo; en el estudio del reforzamiento, la atención se centra en las respuestas que *preceden* al estímulo. El reforzamiento consiste en un estímulo que aumenta la respuesta (recompensa), que disminuye la respuesta (castigo) o que la deja sin alteración (neutral). Olds y Milner se centraron en las propiedades reforzadoras de los estímulos eléctricos, no sólo en sus propiedades evocadoras. (Cabe mencionar que estos experimentos se realizaron bajo la guía de Donald Hebb, quien hizo tanto por el avance de la neuropsicología; véase el capítulo 1.)

Olds y Milner (1954) utilizaron 15 ratas; la corriente eléctrica al cerebro era contingente a presionar una palanca en una caja de Skinner (véase capítulo 7), una forma de AEIC. La medición del desempeño era la proporción del tiempo total que se dedicaba a responder; esta calificación se comparó con las respuestas registradas durante la extinción (no se proporcionó estimulación eléctrica por presionar la palanca). Después de registrar la conducta, se sacrificó a los animales y se prepararon sus cerebros con formalina, se congelaron, seccionaron, tiñeron y examinaron a fin de determinar cuál estructura cerebral se había visto estimulada por el electrodo (véase la sección de *histología* adelante). Los resultados mostraron que la recompensa parecía localizarse en el área septal del cerebro.

La estimulación cerebral reforzadora ha confirmado en todos los animales estudiados, incluyendo a los seres humanos, la naturaleza reforzadora (placentera) de la estimulación eléctrica de ciertos circuitos cerebrales. Sin embargo, los sitios óptimos para las respuestas “placenteras” difieren de aquellas informadas de forma inicial por Olds y Milner (1954). Experimentos posteriores muestran que la estimulación del *haz medial del cerebro anterior* (o *haz prosencefálico medial*; HPM) es el sitio más efectivo para una autoestimulación continua (Olds, 1962); el HPM pasa a través del hipotálamo y conecta a las estructuras del cerebro anterior y del cerebro medio (debido a sus interconexiones, la estimulación del HPM tiene la capacidad de estimular a un número de axones que se encuentran en diferentes sistemas del cerebro anterior).

Estos datos se relacionan bien con lo que se sabe acerca de la evolución de sistemas adaptativos (véase capítulo 2). Los animales no pudieron haber evolucionado si no

hubieran desarrollado la capacidad de aprender a partir de sus experiencias; como se discutió en el capítulo 7, el aprendizaje en este contexto significa repetir las conductas que conducen a alguna recompensa (obtener alimentos, agua y una pareja, asociados con un aumento en aptitud genética) y evitar aquellas conductas que conducen a castigos (evitar depredadores y sustancias nocivas, asociados con una disminución en aptitud genética). El aprendizaje implica una reorganización de procesos neurales de modo que las conductas se ajusten mejor a las demandas del ambiente (un ejemplo de *plasticidad neuronal*; véase capítulo 7). El trabajo seminal de Olds y Milner ofreció los primeros descubrimientos acerca de las bases neuronales de esta función biológica fundamental.

Las variables interventoras hipotéticas no tienen el menor atractivo para los conductistas radicales, quienes discuten que no hay necesidad de inferir que existen variables interventoras (no vistas) cuando es posible predecir la conducta a partir de un conocimiento del ambiente, de la historia de reforzamientos y de los estímulos (véase capítulo 7). Para ellos, hablar acerca de una “estimulación agradable” es engañoso. Se hipotetiza que existen variables interventoras porque la estimulación conduce a respuestas que aumentan la probabilidad de ocurrencia de dicha estimulación; por definición, los animales trabajan por estímulos “gratificantes” y evitan los estímulos “castigadores”. Éste es un argumento bastante circular, pero es significativo si se vincula con la evolución de los sistemas motivacionales que tienen un propósito adaptativo: aumentar la aptitud genética. En todo caso, para comprender ciertos fenómenos conductuales es necesario formular teorías acerca de estados centrales. Tales estados centrales ya se han discutido en términos de preconditionamiento sensorial, que es conductualmente silencioso durante la formación asociativa entre dos estímulos neutrales (véase capítulo 7). Otra forma de estado central inferido se ve con la terminación u omisión de un estímulo gratificante esperado: éste no se trata como no evento (como lo deberían suponer los conductistas estrictos); más bien, funciona como forma de castigo (en este caso, *no recompensa frustrante*).

Interpretación de los estudios de estimulación

La interpretación de los estudios de la estimulación cerebral no carece de problemas. Para empezar, un pulso de corriente eléctrica no es análogo a la precisa actividad eléctrica del cerebro. Carlson (1998) equipara la estimulación eléctrica a “fijar cuerdas a los brazos de los miembros de una orquesta y después agitar todas las cuerdas de manera simultánea para ver qué pueden tocar”. En especial, se pierde la interacción compleja de los patrones espaciales y temporales de la activación neuronal. Ya se ha dicho que el ATV parece ser el sitio de acción de varios fármacos con propiedades reforzadoras; pero es posible que este efecto se deba a un aumento en la liberación de dopamina en algún otro punto de este circuito de “recompensa” que empieza en el ATV (p. ej., en el núcleo accumbens, donde todas las drogas adictivas parecen ejercer algún efecto). Se sabe que las ratas se autoadministrarán una variedad de drogas de abuso —tales como anfetaminas, morfina y cocaína— cuando la liberación de estas drogas en el núcleo accumbens se condiciona a alguna respuesta instrumental.

¿Los estudios AEIC ofrecen información acerca de las respuestas neurales a recompensas naturales (p. ej., alimento y comida)? En ciertos sentidos, los datos AEIC no son consistentes con las recompensas naturales. Por ejemplo, la estimulación eléctrica del cerebro puede ser extremadamente poderosa: es posible que las ratas presionen casi de manera continua durante días para recibir la estimulación cerebral; de hecho, lo hacen mucho más de lo que responderían para obtener alguna recompensa natural. (De manera similar, el ansia y, por tanto, las propiedades gratificantes de la cocaína son mayores que aquellas de recompensas naturales, como el azúcar.)



PREGÚNTASE

¿Qué precauciones se deben tener en mente al interpretar los estudios de estimulación?

Los animales prefieren la estimulación eléctrica del cerebro a las recompensas naturales y se han hecho afirmaciones de que, si se les permitiera, se dejarían morir de hambre con tal de obtener esta fuente de estimulación artificial, pero altamente placentera. La semejanza de esta conducta con la del drogadicto humano es evidente. Las drogas adictivas parecen funcionar al desquiciar las respuestas normales a los reforzadores naturales en favor de la acción química más directa sobre los circuitos de “placer” en el cerebro.

Investigación de lesiones

La investigación de lesiones es uno de los procedimientos más utilizados en la neuropsicología. Este tipo de investigación implica la destrucción de parte del cerebro a fin de determinar las funciones asistidas por la región. Este enfoque también se conoce como ablación experimental (de la palabra latina *ablatus* “llevarse”). La ablación experimental implica que se inmovilice la cabeza del animal anestesiado en una posición fija por medio de un *aparato estereotáxico*. Se utiliza un *atlas estereotáxico*, que es un mapa tridimensional del cerebro, para localizar las coordenadas precisas para la colocación de un electrodo. Después de las pruebas conductuales (p. ej., conductas de evitación), se sacrifica al animal y se realiza un análisis histológico de su cerebro para asegurarse de que la lesión se realizó en la localización deseada. Un grupo de animales control (también denominado *vehículo* o grupo de *lesión simulada*) se somete al mismo procedimiento, con la excepción de la lesión eléctrica (este grupo garantiza que los efectos conductuales observados no son el resultado del procedimiento quirúrgico, el agente anestésico o el daño al tejido a través del cual ha viajado el electrodo antes de llegar al blanco deseado).

Ablaciones corticales y subcorticales

Es relativamente fácil destruir tejido inmediatamente por debajo del cráneo. Se anestesia al animal, se retira parte del cráneo y se puede utilizar un dispositivo de resección para “aspirar” el tejido cerebral: se coloca una pipeta de vidrio sobre la superficie del cerebro y éste aspira el tejido con ayuda de una bomba de vacío. Las lesiones que se hacen más profundamente dentro del cerebro requieren de técnicas distintas.

Por lo general, las lesiones subcorticales se producen mediante el paso de una corriente eléctrica a través de un alambre de acero inoxidable totalmente revestido de un barniz aislante, excepto en la punta. El alambre se guía estereotáxicamente a la localización deseada. La corriente eléctrica comprende una corriente de radiofrecuencia (RF) (corriente alterna de frecuencia muy alta). El paso de esta corriente por el tejido cerebral produce calor, que mata a las células que rodean la punta. Este método mata todo el tejido que se encuentra en la región de la punta del electrodo.

Un método más selectivo de producir lesiones cerebrales emplea un aminoácido excitatorio (que estimula los químicos al interior de la neurona) y que mata a las neuronas estimulándolas hasta que mueren: éstas son *lesiones tóxicas*. Cuando se inyecta un aminoácido excitatorio a través de una cánula a una región del cerebro, el químico destruye los cuerpos neuronales en el área, pero no a los axones que pertenecen a otras neuronas y que de casualidad pasan a través de esta región. Esta selectividad permite que el investigador determine si los efectos conductuales de la destrucción de una estructura cerebral específica son el producto de la muerte de las neuronas que allí se localizan o por la destrucción de los axones que pasan a través de dicha región.

También existen procedimientos que permiten la destrucción de una cierta clase de neuronas, caracterizadas por su neurotransmisor. Por ejemplo, la *6-hidroxidopamina*

(6-OHDA) se asemeja a las catecolaminas norepinefrina y dopamina y, debido a esta semejanza, la 6-OHDA es recogida por las moléculas transportadoras en el axón y los botones terminales de neuronas dopaminérgicas y noradrenérgicas. Una vez dentro de la célula, el químico envenena y mata a las neuronas.

Veamos un ejemplo. Tanto los circuitos dopaminérgicos como noradrenérgicos parecen estar asociados con los sistemas de recompensas que representan un papel en la conducta maternal. Ratas inyectadas con 6-OHDA en el área tegmental ventral (ATV) durante la lactación muestran un déficit en la recuperación de sus crías (un componente vital de la conducta maternal) (Hansen et al., 1991). Ya que esta neurotoxina no afecta el amamantamiento, la construcción de nidos o la agresión materna, se asumió que la ATV está asociada específicamente con la iniciación de la conducta maternal; otros tipos de evidencia muestran que la ATV está implicada en el sexo, alimentación y un rango de otras conductas apetitivas.

Por su misma naturaleza, la mayoría de las lesiones son permanentes e irreversibles. Aun así, es posible ocasionar lesiones temporales. La manera más fácil de lograr esto último es inyectando un anestésico local en la región apropiada del cerebro: esto bloquea los potenciales de acción en los axones que ingresan o que salen del área, con lo que se produce una lesión temporal llamada *lesión reversible*. Tal efecto se logra mediante enfriar el tejido cerebral lo suficiente como para suprimir la actividad neural. Un dispositivo llamado *criodo*, que consiste en una serie de tubos de acero inoxidable a través de los cuales puede circular un líquido enfriado, se implanta entre el cráneo y la superficie del cerebro. Este dispositivo se utiliza en el estudio de la función cerebral en monos. El capítulo 8 reveló que la estimulación magnética transcraneal (EMT) se podía utilizar para alterar la actividad eléctrica normal de la corteza en seres humanos despiertos y, por este medio, lograr algo muy cercano a la ablación cortical experimental.

Estudios de estimulación y lesión en acción: inhibición latente y el núcleo accumbens

Como ejemplo del valor teórico de las investigaciones de estimulación y lesión consideremos el papel del núcleo accumbens en la inhibición latente (IL). Los capítulos 7 y 8 señalaron que la IL se refiere a un proceso general de aprendizaje que consiste en el retraso en el aprendizaje de la asociación EC-EI cuando el EC se ha “preexpuesto” anteriormente sin consecuencia (es decir, no se ve reforzado por un EI). La IL es de particular interés a los psicólogos porque implica un proceso de aprendizaje (en este caso, aprender que el EC no tiene valor reforzante de predicción); pero, además, la IL alterada (es decir, la falta de efecto de la preexposición del EC sobre la posterior capacidad de asociación entre EC-EI) se ha propuesto como modelo de los déficits de atención en la esquizofrenia, donde los estímulos familiares se procesan como si fuesen nuevos y novedosos (Gray *et al.*, 1991; para una mayor discusión acerca de esta asociación, véase el capítulo 16).

Ahora se sabe que los fármacos que aumentan los niveles de dopamina empeoran los síntomas de la esquizofrenia, mientras que aquellos medicamentos que reducen los niveles de dopamina mejoran los síntomas. En este sentido, la IL es un paradigma conductual sencillo pero interesante porque: *a*) se ve alterado en las ratas mediante la administración repetida de anfetaminas (un agonista de la dopamina), y *b*) los efectos de la anfetamina se invierten por medio de la administración de fármacos neurolépticos (antagonistas de la dopamina). Además, la IL se ve alterada en pacientes con esquizofrenia aguda, así como por medio de la administración intensa de anfetamina en seres humanos normales.

Si fuera posible localizar los efectos de los fármacos que alteran la dopamina sobre la IL, entonces la meta de describir las vías neurales de la esquizofrenia estaría más cercana. Con base en diversos estudios experimentales que muestran que los efectos de drogas

sobre la IL se encuentran mediados por el núcleo accumbens, estos autores condujeron una serie de estudios de lesión. Estos estudios se llevaron a cabo debido a que los fármacos como la anfetamina influyen en un número de circuitos neuroquímicos, no sólo en los dopaminérgicos. Así, la investigación del sitio de interés cerebral en sí proporciona una perspectiva única que no ofrece la psicofarmacología por sí sola.

Existe una importante salvedad en la interpretación de resultados provenientes de estudios de estimulación y lesión. La conducta de leer las palabras que se encuentran sobre esta página implica la acción coordinada de diversos circuitos funcionales distintos: movimientos oculares, enfocar el cristalino, percibir y reconocer palabras y letras, comprender el significado de las palabras y el procesamiento activo del contexto de las oraciones leídas. La conducta recluta muchas diferentes funciones. Así, la interpretación de los estudios de lesiones se dificulta por el hecho de que todas las regiones del cerebro se encuentran interconectadas: la lesión o estimulación de un área puede ocasionar efectos en otras áreas y con frecuencia lo hace. Es posible que tales estudios muestren que la región está implicada *de alguna manera* y, con la integración de varios estudios de este tipo, a menudo es posible desarrollar modelos empíricamente basados de las funciones neurales que subyacen alguna expresión conductual particular.



PREGÚNTASE

¿La destrucción del tejido normal constituye una buena manera de comprender sus funciones normales?

Intervenciones terapéuticas en seres humanos

Los estudios de estimulación y lesión ya considerados se han llevado a cabo con animales no humanos con el fin de ampliar el conocimiento que se tiene acerca de las relaciones entre los procesos neuronales y la conducta. Sin embargo, procedimientos similares —aunque para propósitos muy distintos— también se llevan a cabo en seres humanos. Ahora, examinemos dichas aplicaciones.

Lesiones terapéuticas

Durante largo tiempo se han utilizado las lesiones para mejorar una serie de padecimientos neurológicos en seres humanos. La cirugía estereotáxica humana nació en la década de 1940 (Spiegel, Wycis y Marks, 1947) y las enfermedades neurológicas, como la enfermedad de Parkinson (EP), se han tratado a través de una variedad de técnicas invasivas como las lesiones térmicas o la inyección de alcohol en el tálamo y el globo pálido: las lesiones del tálamo eliminan los temblores de manera efectiva. Sin embargo, en el caso de la EP, la cirugía estereotáxica se vio reemplazada en gran medida por la terapia medicamentosa (es decir, levodopa, L-dopa, que es un agonista de la dopamina). Sin embargo, la terapia con L-dopa a menudo ocasiona efectos secundarios indeseables (principalmente problemas motores). Como resultado, en la década de 1980 se reanudó el interés en los beneficios terapéuticos de lesionar el globo pálido (es decir, una *palidotomía*); el globo pálido forma parte de los ganglios basales, que están involucrados en la planeación motora y en los movimientos (véase el capítulo 5). Para la década de 1990 se mostró que tal cirugía, al menos en algunos pacientes, resultaba efectiva para reducir los efectos colaterales del uso de L-dopa a largo plazo.

Estimulación eléctrica terapéutica

La estimulación eléctrica también se utiliza con seres humanos por una variedad de razones médicas. En ocasiones se usa para detectar el foco de la descarga epiléptica antes de la cirugía de ablación para extirpar el tejido cerebral enfermo que está generando la

descarga patológica de electricidad. También se utiliza en la EP, de inicio para localizar el sitio talámico de los temblores; se encontró que la estimulación eléctrica de alta frecuencia suprime los temblores; se piensa que esta estimulación eléctrica proporciona una entrada inhibitoria, con lo que cancela los procesos excitatorios que ocasionan los temblores. (También se han utilizado electrodos crónicos en el tálamo para el tratamiento del dolor crónico; y la estimulación eléctrica se ha utilizado para una amplia variedad de padecimientos dolorosos.) En ocasiones, también se usan electrodos crónicamente implantados en el globo pálido para aliviar algunas de las alteraciones motoras que se ven en pacientes con EP. La estimulación tiene una evidente ventaja sobre las lesiones, en cuanto a que es reversible.



¿Qué tipos de padecimientos humanos podrían beneficiarse de lesiones o estimulación cerebral?

Cirugía estereotáxica y análisis histológicos

La presente sección describe la manera en que se implantan los electrodos y se lesionan áreas del cerebro; así también, se indica la manera en que se analiza el tejido (histología).

Cirugía estereotáxica

La cirugía estereotáxica es el procedimiento que se utiliza para localizar la posición de la punta del electrodo o cánula dentro del cerebro. El aparato estereotáxico inmoviliza la cabeza del animal en una posición estándar y el electrodo o cánula se desplaza por los tres ejes del espacio. Se consulta un *atlas estereotáxico* para encontrar la localización de las regiones cerebrales específicas; existe la suficiente similitud entre individuos como para predecir la localización de estructuras cerebrales particulares a partir de las características externas de la cabeza (sin embargo, la precisión de la colocación del electrodo/cánula tiene que confirmarse de manera posterior mediante el análisis histológico).

Una vez que la localización estereotáxica de la región blanco se ha identificado a partir del atlas, se anestesia al animal, se le coloca en el aparato y se hace la incisión necesaria en el cuero cabelludo. Se fijan los números adecuados en el aparato estereotáxico y se taladra un orificio a través del cráneo y cerebro; el electrodo o cánula se introducen hasta llegar a la región blanco dentro del cerebro (figura 11.4). Una vez concluida la cirugía, se sutura la herida y se permite que el animal se recupere de la intervención. (Se utiliza un procedimiento similar con los seres humanos, a quienes, por ejemplo, posiblemente se lesione una parte del cerebro para evitar los graves temblores ocasionados por padecimientos tales como la enfermedad de Parkinson; en este caso, se utiliza una IRM para localizar la posición espacial precisa del área blanco.)

Histología

Una vez que se han realizado observaciones conductuales y de la lesión, se *sacrifica* al animal experimental (es decir, se le mata, por lo general con una sobredosis de anestésico general). La histología implica la preparación del tejido cerebral en una forma que permita su análisis bajo el microscopio.

Perfusión, fijación, sección

A la muerte del animal, el tejido cerebral se degrada rápidamente; por lo tanto, a fin de prevenir esto último, es necesario destruir las *enzimas autolíticas* (autolítico significa “autodiluyente” destructivo), así como proteger al tejido de bacterias y hongos. Pri-

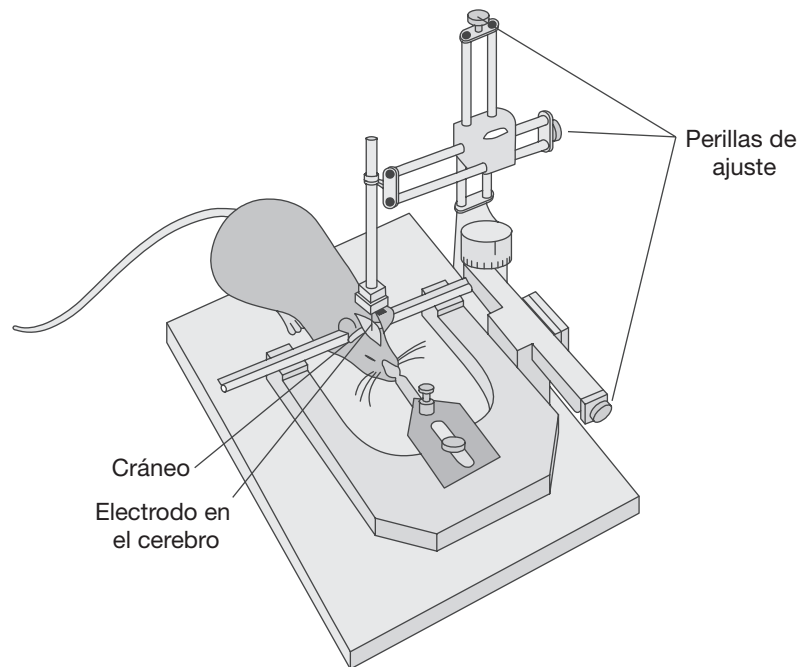


FIGURA 11.4

Aparato estereotáxico utilizado para localizar la punta del electrodo o cánula de manera precisa dentro del cerebro. Las coordenadas del interior del cerebro se obtienen a partir de un *atlas estereotáxico* único para cada especie (un procedimiento similar se utiliza en la neurocirugía humana).

mero, se retira la sangre y el cerebro se perfunde con una dilución de solución salina; a continuación, se coloca al cerebro dentro de un *fijador*, la formalina, siendo el tipo más común el formaldehído (también endurece el tejido cerebral, lo que es conveniente para propósitos de sección). Con frecuencia, el cerebro también se congela.

Una vez fijado, el cerebro se puede rebanar con un *micrótopo*, que produce cortes muy finos (o *secciones*). Después de que se corta el tejido, las secciones se montan sobre portaobjetos de vidrio. Entonces puede teñirse el tejido colocando el portaobjetos completo en diversas soluciones químicas.

Teñido

Al ver la sección bajo un microscopio óptico es posible ver los contornos de algunas grandes masas celulares y de los haces de fibras más prominentes, pero no son evidentes los detalles finos. Se aplican técnicas histológicas adicionales para destacar la estructura de la neurona. A fin de observar detalles finos (p. ej., sinapsis), se utiliza un microscopio electrónico: un haz de electrones pasa a través del tejido y se proyecta la sombra de éste sobre una hoja de película fotográfica, que se expone a causa de los electrones; ya que los electrones tienden a pasar a través del tejido, el grado al que aparecen sobre la película y la exponen dependerá de las propiedades físicas del tejido.

Las técnicas de teñido destacan procesos neuronales específicos, de modo que son de especial utilidad para revelar los detalles finos. La *tinción de Golgi* revela la célula completa (su estructura, *morfología*); la *tinción de Nissl* revela el cuerpo celular. Otras tinciones destacan neuronas sensibles a ciertos neurotransmisores; una vía compuesta de este tipo de neuronas se destacaría contra el fondo de neuronas que permanecieran sin teñir (p. ej., la tinción de mielina de Weigert tiñe las fibras nerviosas a fin de ver las vías).

Por ejemplo, la tinción de Nissl es un colorante que se conoce como *azul de metileno*; selectivamente tiñe los cuerpos celulares porque lo absorben el ARN, el ADN y proteínas asociadas que se localizan en el núcleo de la célula. (En 1906, Golgi compartió el Premio Nobel de medicina con Santiago Ramón y Cajal por su trabajo para dilucidar el sistema nervioso; Ramón y Cajal específicamente por su trabajo acerca de la estructura y conexiones de las neuronas.)

La importancia del trabajo de Golgi reside en la revelación de los procesos neuronales con tal detalle: su método se sigue utilizando hasta la actualidad y ha generado toda una gama de técnicas de teñido que permiten el análisis microscópico de los procesos y conexiones neuronales a lo largo del cerebro.

Ahora, pasemos a otras técnicas que se utilizan para identificar las áreas cerebrales implicadas en diferentes conductas.

Técnicas de trazado

El *trazado* de vías neuroquímicas se logra por medio de la inyección de una cantidad de químicos en las áreas cerebrales blanco, una vez más por medio del uso de cirugía estereotáxica para implantar una cánula (p. ej., a menudo se utiliza la peroxidasa de rábano picante, HRP, para marcar estas vías). Las moléculas del químico se absorben por las dendritas de la neurona y se transportan a través del soma hacia el axón, donde viajan hasta los botones terminales. Varios días después, las neuronas de este circuito están llenas de las moléculas de este químico. Por este medio es posible determinar hacia dónde viajan las neuronas en un área cerebral.

El trazado es de dos tipos: *a) marcación anterógrada* (anterógrada se utiliza para referirse a la dirección del flujo en el mismo sentido que el potencial de acción; anterógrada significa “moverse hacia adelante”), y *b) marcación retrógrada* (que se refiere a la dirección en sentido opuesto al flujo del potencial de acción) (figura 11.5). De nuevo, por medio de técnicas estereotáxicas, se inyectan químicos al interior del cuerpo celular de la neurona; estos químicos se absorben por el cuerpo celular y sus dendritas. Después se

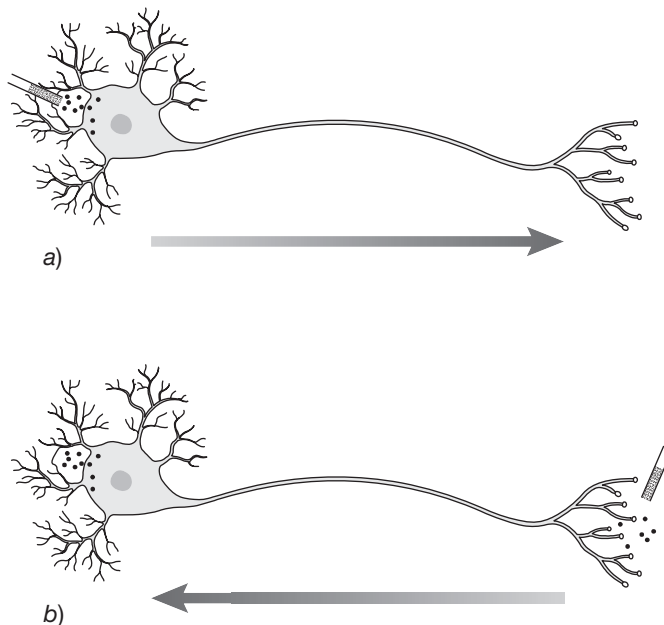


FIGURA 10.6

Dirección del flujo en la marcación anterógrada a), y retrógrada b).



¿Qué papel ha representado el análisis histológico en la revelación de la estructura del tejido neuronal?



PREGÚNTASE

¿Qué información única puede obtenerse a partir de los estudios de trazado?

transportan lentamente a lo largo del axón hacia los botones terminales. A fin de establecer cuáles neuronas envían información *hacia* el núcleo, se utiliza la marcación retrógrada. Aquí, el químico se transporta en dirección opuesta al potencial de acción, desde los botones terminales hacia el cuerpo de la célula. Estos métodos permiten la identificación de circuitos neurales. A continuación, se utilizan procedimientos *inmunocitoquímicos* para trazar las vías neuronales (véase adelante).

Marcación doble

Es posible combinar marcadores anterógrados y retrógrados con las técnicas de análisis químicos que se describen antes. Este método de *marcación doble* nos permite *a)* determinar los químicos que contiene una neurona en particular y *b)* determinar las conexiones entre neuronas a lo largo del cerebro.

Localización de actividad neuronal

Otro conjunto de técnicas comúnmente utilizadas consiste en la localización de la actividad neuroquímica dentro del cerebro: *a)* la *actividad metabólica neuronal*; *b)* las *proteínas* sintetizadas por la actividad celular, y *c)* el *ARN mensajero* (ARNm) involucrado en la síntesis de las proteínas. Se utilizan procedimientos para localizar las áreas cerebrales más activas durante la realización de una tarea: este análisis se lleva a cabo después de que se ha sacrificado al animal.

Registro de la actividad metabólica: autorradiografía

La actividad eléctrica es sólo uno de los eventos que acompaña a la actividad neuronal. Como se vio en el caso de la TEP (capítulo 10), también se pueden utilizar los procesos metabólicos para indexar la actividad cerebral. A fin de medir la actividad metabólica, se inyecta un *ligante* radioactivo para un receptor particular en el animal (un ligante es un químico que se enlaza a un tipo específico de receptores), por ejemplo: 2-desoxiglucosa (2-DG); este químico es similar a la glucosa, de modo que es absorbido por las neuronas. Mientras más activa la neurona, mayor la cantidad de 2-DG que absorbe: esta captación se puede medir. A diferencia de la glucosa, la 2-DG permanece dentro de la neurona; por lo tanto, una vez que se ha sacrificado al animal, se extirpa su cerebro y se fija y secciona, es posible analizarlo para descubrir las áreas cerebrales que estuvieron más activas durante una conducta en particular.

En la *autorradiografía*, los cortes de cerebro se cubren con una emulsión fotográfica (la sustancia que se encuentra sobre la película fotográfica normal) y, después de varias semanas, las secciones se revelan como si fuesen película fotográfica. Las moléculas de la 2-DG radioactiva se muestran como puntos o granos plateados en la emulsión revelada porque la radioactividad vela la emulsión (de manera muy similar a lo que haría la luz o los rayos X). Las regiones más activas del cerebro contendrán mayor radioactividad, mostrando la misma en forma de manchas oscuras en la emulsión revelada.

Registro de los cambios proteínicos: inmunocitoquímica

Cuando las células se encuentran activas, el ADN en el núcleo conduce a la producción de péptidos y proteínas. Estas proteínas sustentan a la célula además de producir neurotransmisores; así también, producen los receptores que necesitan identificarse. Estas proteínas pueden identificarse y medirse por medio de un procedimiento conocido como

inmunocitoquímica. Una de las proteínas que se producen es *fos*. Uno de los genes que expresa se denomina *c-fos*: este gen está implicado en la regulación de la transcripción de otros genes, en la proliferación y diferenciación celular y es un buen indicador de las respuestas neuronales a tareas conductuales. Las proteínas producidas por el gen son fáciles de medir y ofrecen una manera sensible de evaluar la transcripción genética durante la realización de una tarea conductual. Evidentemente, éste es un proceso apremiante: el animal tiene que ser sacrificado y su cerebro procesado antes de que la síntesis de proteínas asociada con una tarea específica se disipe. Por ejemplo, es posible que el investigador condicione a un grupo de ratas a un EC (p. ej., luz asociada con un choque eléctrico a las patas) y que después exponga a las ratas a un periodo de presentaciones al EC. Más adelante, se podría comparar la expresión de fos en sus amígdalas para determinar si esta estructura está involucrada en la ansiedad; podrían comparar la expresión de fos de este grupo *experimental* con un grupo *control* que haya sido expuesto a la luz que, en su caso, no se haya condicionado a un choque eléctrico a las patas. También es posible que quisiera correlacionar el grado de expresión del fos con el grado de ansiedad conductual mostrada (p. ej., medida a través de la supresión condicionada de los lamidos).

La forma en que funciona un análisis *inmunocitoquímico* es exponiendo los cortes de cerebro a un anticuerpo, marcado con una tinción fluorescente, para el péptido; después, los cortes se examinan bajo un microscopio óptico, utilizando una luz con una longitud de onda específica. La presencia de transmisores se destaca con distintos colores en un *fotomicrografo*.

Registro del ARN mensajero (ARNm)

Otra forma de localizar una sustancia es mediante la *hibridación in situ*: todos los péptidos y proteínas (incluyendo sus enzimas) se sintetizan de acuerdo con la información contenida en el cromosoma. Como se discutió en el capítulo 2, cuando se produce una proteína particular, la información necesaria se copia del cromosoma sobre un trozo de ARNm, que abandona el núcleo y viaja al ribosoma, donde se da la síntesis de proteínas. La receta para la proteína se codifica sobre una secuencia particular de nucleótidos que conforman el ARNm. Es posible sintetizar un trozo de ARN radioactivo que contenga una secuencia de nucleótidos complementaria a la secuencia que se encuentra en el ARNm. El investigador expondría los cortes de tejido cerebral al ARN radioactivo, que se adheriría a las moléculas del ARNm apropiado. Después, se utilizarían métodos autorradiográficos para revelar la localización del ARNm y, así, la localización de la síntesis de proteínas que inicia el ARN.



¿Cuáles son las limitaciones del uso de los productos de la expresión genética en la localización de la actividad neuronal?

Ética en la experimentación animal

Existe una enorme polémica en cuanto a la moralidad y valor científico de los experimentos con animales. Como se ha discutido en el presente capítulo, la investigación con animales (no humanos) proporciona una rica fuente de conocimientos que sencillamente no se pueden obtener por otros medios; en el capítulo 13 veremos que los animales (no humanos) también se utilizan ampliamente en la investigación genética, en parte porque existe un traslape considerable entre los genomas del ratón (y de otras especies) y los de los seres humanos. Éste es un debate altamente complejo, por no decir emotivo, y aquí no se le puede hacer justicia por completo. Pero expongamos algunos puntos de vista y examinemos las limitaciones éticas y legales que se refieren a la experimentación animal. La cuestión básica que se debe decidir es: a fin de eliminar cualquier sufrimien-

to animal, ¿estamos dispuestos —como individuos y como sociedad— a renunciar al conocimiento científico y a las innovaciones tecnológicas en las ciencias neurológicas (incluyendo el tratamiento para una variedad de neuropatologías)? Si estamos dispuestos a renunciar a tales innovaciones, entonces tal vez también deberíamos estar dispuestos a dejar de utilizar a los animales para otros propósitos (p. ej., ropa, comida, etc.).

Aquellos que se oponen a la experimentación animal se basan en diversos elementos. Primero, se encuentra el argumento de la moralidad: los animales no humanos tienen un estatus moral equivalente al de los seres humanos; por lo tanto, si no estamos dispuestos a experimentar (utilizando procedimientos invasivos y dañinos) con los seres humanos, tampoco deberíamos experimentar con otros animales. Ésta es la postura del movimiento de los “derechos animales”, que se opone a cualquier tipo de experimentación animal. A final de cuentas, ésta es una postura filosófica y uno puede creerla o no (existen argumentos *en contra* del punto de vista de los derechos animales: a fin de que se asignen derechos, deben existir obligaciones, pero los animales no tienen obligaciones en ningún sentido moral; recuerde que les retiramos los derechos a los seres humanos si no cumplen con sus obligaciones, como en el caso de criminales encarcelados). Segundo, está el punto de vista de que los animales son tan distintos de los seres humanos que es peligroso hacer comparaciones. Es cierto que no todas las especies son iguales; para el caso, todos los seres humanos son distintos; pero la mayoría de los científicos que trabajan en esta área creen que existen semejanzas entre las especies y que se pueden realizar comparaciones razonables. Es por esta razón que todos los fármacos y tratamientos medicamentosos se desarrollan de inicio con animales no humanos.

René Descartes creía que los animales tan sólo eran máquinas, desprovistas de alma (mente; véase el capítulo 1). Por tanto, según su postura filosófica, la experimentación con animales era defendible, ya que no ocasionaba dolor ni otro tipo de injuria a la mente. En la actualidad, tal punto de vista es inexistente. (Dudo que exista algún científico profesional que siga sosteniendo esta postura; incluso si existieran argumentos filosóficos que sustentaran este punto de vista, se tendría que asumir que los animales sí experimentan dolor.) De hecho, no cabe la menor duda de que los animales experimentan dolor de manera muy similar a la que lo experimentamos usted y yo: tienen receptores nociceptivos y sistemas nerviosos que median el dolor; y responden a la analgesia de manera muy similar a los seres humanos; también se comportan en mucho de la misma manera que nosotros cuando se les expone a estímulos nocivos. Los científicos que trabajan con modelos animales sostienen que los sistemas nerviosos de los animales son tan similares a los de los seres humanos que el trabajo comparativo es no sólo posible, sino necesario para el progreso de los conocimientos científicos. Como se mostró antes —y se proporcionan más ejemplos adelante— por razones éticas no es posible llevar a cabo muchos de estos interesantes procedimientos científicos con seres humanos.

Es difícil evitar llegar a la conclusión de que, si se detuviese la experimentación animal, el trabajo fundamental de las ciencias neurológicas, en especial aquel relacionado con terapias para la degeneración (p. ej., enfermedad de Parkinson) y el daño (p. ej., embolias) neural, llegaría a un abrupto final y no existirían formas alternativas de seguir estas líneas fundamentales de investigación. Por supuesto, para las muchas personas que se oponen a la experimentación animal, esto valdría la pena si se evitara el sufrimiento de los animales.

Para poder llevar a cabo investigaciones con animales en el Reino Unido, es necesario contar con una licencia expedida por la Home Office (Ministerio del Interior) del gobierno británico. Se deben aprobar tanto el investigador individual como el proyecto de experimentación; y el equipo de investigación se encuentra bajo responsabilidad *legal* de adherirse a los procedimientos del trabajo con animales. Esta responsabilidad se relaciona con: *a*) el uso del menor número de animales posible; *b*) el uso de recompen-

sas, privación y estímulos aversivos; *c*) alojamiento y cuidados, y *d*) anestesia, analgesia y eutanasia.³ Existe un equilibrio entre la importancia de los resultados y el sufrimiento potencial del animal (no obstante, se minimiza el sufrimiento). Los laboratorios se someten a inspecciones regulares por parte del personal de la Home Office para garantizar que se están respetando los estándares.

Detener la experimentación con animales evitaría —o como mínimo demoraría significativamente— el desarrollo para el tratamiento efectivo para, entre otras cosas, cáncer, demencia, embolia, enfermedad de Parkinson y daño cerebral; y ésta podría ser una lista considerablemente larga. En contraste con este beneficio se encuentra el ahorro en términos de sufrimiento animal que, aunque se mantiene a los menores niveles posibles, no se elimina por completo. La cómoda idea de que es posible detener la investigación animal —un deseo que tiene la mayoría de la gente— y reemplazarla con una *alternativa* igual de efectiva es, por desgracia, nada más que un sueño. Si fuera así de fácil, los científicos bien intencionados ya hubieran dejado de trabajar con animales. Por desgracia, los cultivos de tejido y los modelos computacionales no padecen ataques cardíacos, embolias, enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia o ansiedad. Sea la postura que uno tenga en cuanto a este debate, siguen existiendo asuntos espinosos que se deben confrontar.



¿Cuáles son los factores importantes que deberíamos considerar cuando evaluamos las bases éticas de la experimentación con animales?

Tecnología de células madre

En años recientes ha habido un gran interés en la tecnología de células madre y en la promesa que parece brindar para la renovación de las células del cuerpo (incluyendo el cerebro, por medio de procedimientos de trasplante neural). El desarrollo de este emocionante avance médico ha sido el resultado de la investigación cerebral con animales no humanos y en la actualidad se está sometiendo a prueba con dichos animales. Antes de la conclusión de este capítulo, echemos un vistazo a las características generales de esta tecnología y a lo que promete a la neurociencia clínica.

Una intensa labor de investigación en la década de 1990 se enfocó en el desarrollo de la ciencia y tecnología de la investigación con células madre; los albores del nuevo siglo vieron las etapas iniciales del cumplimiento de la promesa de la renovación celular. Durante los primeros años del siglo XXI, se implantaron células madre en diversos órganos del cuerpo (p. ej., células madre tomadas de la médula ósea propia de los pacientes e inyectadas en áreas dañadas de sus corazones: estas células se desarrollaron para formar células cardíacas y vasculares y condujeron a una mejoría significativa en la condición médica de estos pacientes.) Existe una variedad de padecimientos físicos que se beneficiará a partir de esta tecnología.

Existe un especial interés en la tecnología de células madre para los padecimientos neurodegenerativos (Weiss, 1999). Primero, hay un gran número de enfermedades cerebrales degenerativas para las que la práctica médica actual sólo ofrece soluciones parciales (p. ej., enfermedad de Parkinson) o para las que no puede ofrecer solución viable alguna (toda la variedad de demencias, p. ej., enfermedad de Alzheimer), además de que miles de personas al año sufren accidentes cerebrales vasculares (como embolias) que conducen a una muerte celular en el cerebro. La esperanza de la tecnología de células madre es reemplazar este tejido enfermo con tejido sano. Hoy en día, muchas empresas de biotecnología están en una carrera para desarrollar y patentar tecnologías viables de células madre para dichos trastornos cerebrales (p. ej., www.ReNeuron.com). Hasta la fecha, ha habido resultados prometedores en animales no humanos: por ejemplo, la implantación de células madre puede restaurar las funciones cognitivas después de un daño cerebral experimental (p. ej., Grigoryan *et al.*, 2000).

¿Qué son las células madre?

La tecnología de células madre nos está ayudando a comprender la manera en que un organismo se desarrolla a partir de una sola célula y cómo es que las células sanas pueden reemplazar a las células dañadas en un organismo adulto (también véase el capítulo 4). Las células madre son un tipo especial de células que tienen tres propiedades importantes: *a)* no están especializadas; *b)* son capaces de dividirse y reanudarse durante largos periodos, y *c)* bajo ciertas condiciones, se les puede inducir a convertirse en células especializadas (p. ej., neuronas); pueden convertirse en casi cualquier tipo de célula del cuerpo (Temple, 2001).

Se estudian dos tipos de células madre: *a)* células madre embrionarias y *b)* células madre adultas. Estos dos tipos tienen funciones y características distintas. En el embrión de 3 a 5 días de edad, llamado *blastocisto*, un pequeño grupo de alrededor de 30 células, llamado la masa celular interna, da lugar a cerca de 300 células diferentes o altamente especializadas que se necesitan para conformar un organismo adulto (corazón, pulmón, piel, cerebro), que tiene un total de cerca de 100 billones de células. En algunos tejidos adultos, como en la médula ósea, músculos y cerebro, poblaciones discretas de células madre adultas generan reemplazos para las células que se pierden a través del ajeteo normal, el daño o la enfermedad (las células madre adultas se encuentran en muchas más variedades de tejido de las que originalmente se pensaron).

Una de las propiedades fundamentales de las células madre es que no contienen ningún tipo de estructura tejido-específica que les permita llevar a cabo funciones especializadas. En su forma original, las células madre no llevan a cabo funciones fisiológicas; sin embargo, estas células no especializadas pueden dar lugar a células especializadas (funcionales) (un proceso denominado *diferenciación*). A diferencia de las células nerviosas —que por lo común no se duplican a sí mismas— las células madre pueden multiplicarse muchas veces (un proceso llamado *proliferación*).

El truco tecnológico es desarrollar células madre que se puedan cultivar fuera del laboratorio e implantar en áreas circunscritas del cerebro a fin de reemplazar el tejido enfermo sin interferir con el funcionamiento del tejido sano. Por ejemplo, existen ciertos cultivos de células madre que proliferan a temperaturas bajas (lo que es ideal para su desarrollo), pero que en las elevadas temperaturas del cerebro tienen una tasa mucho más baja de proliferación y, por tanto, menor oportunidad de convertirse en células cancerosas.

Células madre en la enfermedad de Parkinson

La enfermedad de Parkinson (EP) afecta a más del 2 por ciento de la población mayor de los 65 años de edad: está ocasionada por una progresiva degeneración y pérdida de neuronas productoras de dopamina (DA), lo que conduce a temblores, rigidez e hipocinesia (disminución anormal de la movilidad). Se piensa que la EP puede ser la primera enfermedad receptiva a un tratamiento de trasplante de células madre. Los factores que sustentan esta idea incluyen el conocimiento del tipo específico de células (neuronas DA) que se requieren para aliviar los síntomas de la enfermedad. Además, varios laboratorios han tenido éxito en desarrollar métodos para inducir a células madre embrionarias a diferenciarse en células con muchas de las funciones de las neuronas DA. Sin embargo, aún se requerirá de mucha más investigación y desarrollo técnico antes de que la implantación de células madre se convierta en la forma estándar de tratamiento.

Para muchos de nosotros, en el futuro, la tecnología de células madre no será tan sólo una interesante sección dentro de un libro de texto, sino también nuestra mejor esperanza para una vida más larga y de mejor calidad: éste es un tema serio e importante.



¿Qué tan probable es que la gran promesa de la tecnología de células madre se convierta en una realidad médica común?

Prótesis cerebrales

Otros capítulos dentro de la presente obra han discutido el desarrollo de diversas prótesis, como la retina artificial (capítulo 5). Ahora, la investigación neurofisiológica está conduciendo al desarrollo de partes cerebrales artificiales. La primera prótesis cerebral es el hipocampo artificial (Graham-Rowe, 2003). A diferencia de las prótesis anteriores, como la retina artificial y los implantes cocleares, que estimulan la actividad cerebral, el hipocampo cerebral, en la forma de un chip de silicón implantado, llevará a cabo los mismos procesos que el hipocampo real. En algún momento, es posible que se utilice para reemplazar funciones cognitivas perdidas, por ejemplo en el caso de pacientes que hayan sufrido un daño cerebral a causa de embolia, epilepsia o enfermedad de Alzheimer.

¿Cómo funciona el hipocampo artificial? Primero, es necesario construir un modelo matemático de la forma en que el hipocampo se desempeña bajo todas las condiciones posibles; segundo, este modelo matemático debe reproducirse sobre un chip de silicón; y tercero, el chip tendrá que interconectarse con el cerebro de alguna manera. Para lograr el primer objetivo, los investigadores tomaron cortes del hipocampo de una rata y los estimularon eléctricamente hasta que determinaron qué entrada eléctrica producía qué salida. Reunir la información de los diversos cortes le dio al equipo de investigación el modelo matemático del hipocampo completo. El chip en sí no se necesitaría implantar dentro del cerebro; puede descansar sobre el cráneo, comunicándose a través de un conjunto de electrodos (un conjunto de electrodos registra la actividad eléctrica proveniente del resto del cerebro; el otro conjunto de electrodos envía las instrucciones eléctricas apropiadas de vuelta al cerebro).

Es posible desarrollar funciones de redes neurales de las acciones de poblaciones de neuronas involucradas en una tarea motora, que en un sentido muy real equivale a descargar el patrón de actividad neural que controla la conducta a un medio artificial (el sistema de red neural). Este hipocampo artificial nos acerca al día en que descargar el contenido de la mente a una computadora ¡sea menos que un producto de nuestra imaginación que una tecnología neurocientífica real!

Conclusión

Las técnicas neurofisiológicas directas revisadas en este capítulo nos abren una perspectiva acerca del funcionamiento del cerebro que sencillamente no se encuentra disponible por medio de ninguna otra aproximación. En especial, estas técnicas permiten que se adopte un enfoque experimental; esto contrasta con los enfoques esencialmente correlativos de muchas otras técnicas (p. ej., neuroimagenología; véase el capítulo 10). La neurofisiología básica en no humanos no sólo proporciona información acerca de la estructura y funciones del cerebro —llegando hasta las neuronas sencillas y las expresiones genéticas— sino también nos da la oportunidad de desarrollar intervenciones neurocientíficas para las enfermedades neurodegenerativas en los seres humanos (p. ej., las demencias). No obstante, como se discutió antes, las cuestiones éticas implicadas en tales investigaciones son importantes. El desarrollo de neuroprótesis es otra nueva área emocionante que debería llegar a representar un papel primordial en el tratamiento de las enfermedades del cerebro, además de que estos desarrollos también deberían contribuir al perfeccionamiento de simulaciones computarizadas más realistas de los procesos cerebrales (véase el capítulo 7), aumentando nuestros conocimientos acerca de los procesos computacionales del cerebro.



¿Habrá un momento en el futuro previsible en el que las funciones psicológicas se aumenten por medio de interfaces cerebro-computadora?

Preguntas de aprendizaje

1. ¿Qué es único de los procedimientos neurofisiológicos?
2. ¿Cuáles son las fortalezas y debilidades respectivas de los procedimientos de registro, simulación y lesiones?
3. ¿Qué técnicas se utilizan para medir la expresión de los genes en las neuronas?
4. ¿Cómo se podría utilizar la tecnología de células madre para el tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas humanas?
5. ¿Cómo podemos evaluar los beneficios de la investigación neurofisiológica contra sus costos éticos y morales?

Notas

- 1 Las observaciones experimentales son teóricas y se filtran a través del lente de la teoría, hipótesis y procedimientos operacionales subyacentes. Sin embargo, muchas observaciones neurofisiológicas son parcialmente indirectas en otras formas: por ejemplo, la medición y análisis de los químicos en el espacio extracelular durante el desempeño de alguna tarea conductual no es una medida totalmente *directa* de los químicos que se encuentran en la hendidura sináptica (véase la sección de *microdiálisis* en el presente capítulo); sin embargo, dentro de las limitaciones de los procedimientos experimentales disponibles en la actualidad, son lo más cercano que puede obtener el investigador. En dado caso, ciertamente son mucho más directos de los que se obtienen con técnicas neuroimagenológicas.
- 2 La supresión emocional condicionada de conductas en progreso es una forma usual en experimentos con ratas para evaluar la fuerza EC-EI. Esta respuesta refleja uno de los principales efectos conductuales de la presentación de un EC aversivo, que es la inhibición de una conducta en progreso (es decir, conducta de supresión): el grado de supresión conductual se toma como la fuerza de la formación de la asociación EC-EI. Por cierto, es interesante señalar que esta RC de *inhibición conductual* es muy distinta de la RI evocada por el EI (es decir, el choque eléctrico a las patas), que se caracteriza por sobresaltos, vocalizaciones, saltos, etc. (Éste es otro ejemplo más del hecho de que la RC no es únicamente un simple sustituto de la RI; véase el capítulo 7.) El capítulo 14 retoma estos fenómenos cuando se discute la neurobiología del temor y la ansiedad.
- 3 Las pautas éticas de la British Psychological Society se pueden encontrar en www.bps.org.uk.

Lecturas adicionales

- Carlson, N. R. (2000). *Physiology of Behavior*. Londres: Allyn & Bacon.
- Kalat, J. W. (1998). *Biological Psychology*. Londres: Brooks/Cole.
- Kiessling, A. A. y Anderson, S. C. (2003). *Human Embryonic Stem Cells: An Introduction to the Science and Therapeutic Potential*. Londres: Jones & Bartlett.

Psicofarmacología

OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

El lector podrá:

1. Resumir las diversas formas de investigación psicofarmacológica y los tipos de diseños experimentales empleados.
2. Describir el proceso de descubrimiento de fármacos y la manera en que éstos se someten a prueba en pruebas clínicas.
3. Distinguir entre eficacia clínica y toxicidad.
4. Considerar los aspectos técnicos de la acción farmacológica en el organismo y cómo se relaciona esto con los efectos clínicos.
5. Analizar las implicaciones científicas y éticas/morales de las diferencias basadas en ADN en cuanto a eficacia y perfiles de seguridad.

Este capítulo se basa en los fundamentos teóricos de las neuronas y la neurotransmisión (capítulo 4) y su atención se centra en las técnicas de investigación empleadas en psicofarmacología, que se define como el modo de acción y efectos de las sustancias químicas sobre los procesos psicológicos. En nuestra discusión se incluyen los tipos comunes de investigación psicofarmacológica, los diversos diseños de investigación empleados en estos estudios, el descubrimiento y desarrollo de fármacos (incluyendo pruebas clínicas), algunos de los aspectos técnicos de la manera en que los fármacos se mueven a través del cuerpo y lo afectan, y la interacción de neurotransmisores y factores genéticos (*psicofarmacogenética*) que es uno de los avances nuevos más emocionantes que está moldeando el futuro de la psicofarmacología.

La mayoría de nosotros tenemos experiencia directa de los efectos de los cambios en neurotransmisores sobre las funciones psicológicas. La mayoría ingerimos sustancias de manera cotidiana: café, té, nicotina y alcohol; y un pequeño número de nosotros ingiere medicamentos recetados por el médico para cambiar el estado psicológico (p. ej., fárma-

cos antidepresivos) o se “automedican” (p. ej., marihuana, anfetamina y cocaína). Estas sustancias tienen efectos psicológicos debido a que existen receptores cerebrales que son sensibles a estos químicos. Sin esos sitios de enlace (es decir, receptores postsinápticos), los fármacos y drogas no tendrían ningún efecto.

Es frecuente que se considere que los fármacos tienen un efecto directo sobre la neurotransmisión que a menudo se expresa en términos de remediar alguna deficiencia o desequilibrio químico. Sin embargo, los fármacos y los neurotransmisores endógenos (conocidos como *ligandos*) no sólo influyen en la neurotransmisión al enlazarse con las moléculas receptoras postsinápticas, sino también tienen efectos sobre la expresión de los genes en el núcleo de la célula (véase capítulo 4). Como se muestra en este capítulo, el tema de la psicofarmacología se vincula cada vez más con el de la genética y ahora se dedica gran cantidad del esfuerzo de investigación a comprender las interacciones entre los procesos farmacológico y genético (un área que se conoce como *psicofarmacogenética*; véase más adelante). Además, ahora se están utilizando las estrategias psicofarmacológica y genética molecular dentro de los estudios de neuroimagen sobre la activación cerebral, donde se está volviendo cada vez más común ver estudios que examinan los patrones funcionales de activación cerebral en relación con genes y funciones farmacológicas específicas (p. ej., ¿los pacientes con esquizofrenia muestran un patrón anormal de respuestas funcionales en una tarea relevante y los genes específicos pronostican la capacidad de ciertos fármacos para restaurar el funcionamiento normal?). La promesa de una ciencia cerebral integrada se está volviendo no sólo una realidad sino también la práctica estándar en la investigación neurocientífica (Callicott, 2003).

Tipos de investigación psicofarmacológica

Existen tres tipos principales de investigación en *psicofarmacología*, cada uno de los cuales tiene sus propias preguntas y herramientas de investigación; aunque son dominios de estudio relativamente independientes, estos tipos distintos de investigación se refuerzan entre sí (figura 12.1).

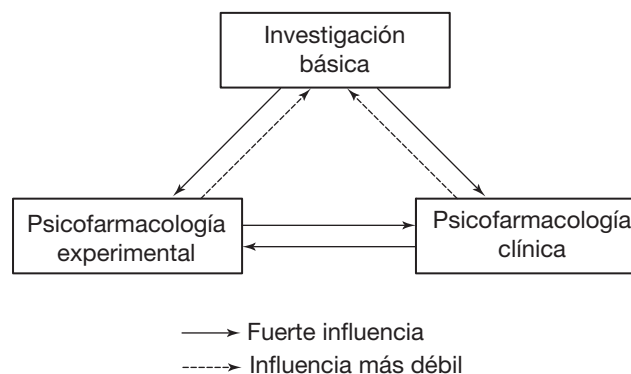


FIGURA 12.1

Interacción de los tipos de investigación. Los tres tipos principales de investigación psicofarmacológica se benefician mutuamente. La *investigación básica* tiene una fuerte influencia sobre la *psicofarmacología experimental* y la *psicofarmacología clínica* (p. ej., efectos genéticos básicos en la acción farmacológica); existen fuertes influencias entre la *psicofarmacología experimental* y la *psicofarmacología clínica* y ambos tipos de investigación moldean (aunque con menos intensidad, pero no con menos importancia) la investigación básica (p. ej., al destacar problemas prácticos que necesitan un desarrollo teórico fundamental). A pesar de que esto resulta útil para los propósitos de una exposición, en la práctica real estos tipos de investigación tienden a tener límites indistintos.

1. *La investigación básica* se esfuerza por comprender la naturaleza de la neurotransmisión a los niveles molecular y celular de análisis. Tal investigación es necesaria para todos los otros tipos de investigación psicofarmacológica y contribuye a nuestro conocimiento de todos los aspectos de la neurotransmisión, desde la síntesis y liberación de neurotransmisores, el enlace molecular y los potenciales de acción hasta los efectos de los mensajeros secundarios sobre la expresión del ADN.

2. *La psicofarmacología experimental* utiliza los fármacos como una herramienta metodológica para sondear los sistemas cerebrales. Por ejemplo, es posible que los investigadores quieran comprender las bases nerviosas de la memoria o la esquizofrenia. Para lograr esta finalidad, quizá manipulen sistemas farmacológicos conocidos en el cerebro para comprender sus bases neuroquímicas. El investigador también podría combinar este enfoque con: *a)* pruebas conductuales de las funciones psicológicas; *b)* neuroimagenología para localizar procesos neuroquímicos, y *c)* análisis genético (p. ej., examinar el papel de genes candidatos). En cuanto a la esquizofrenia, se ha utilizado ampliamente la droga anfetamina para influir en los circuitos dopaminérgicos que se relacionan supuestamente con los síntomas de esquizofrenia; entonces, estos efectos neuroquímicos se pueden relacionar con el desempeño en tareas cognitivas que se considera que modelan las alteraciones cognoscitivas observadas en el paciente con esquizofrenia (p. ej., inhibición latente; véase capítulo 17).

3. *La psicofarmacología clínica* se interesa en identificar y desarrollar tratamientos farmacológicos para padecimientos clínicos específicos. En este caso, el problema se centra menos en las bases nerviosas de los efectos de estos fármacos —aunque con toda seguridad son importantes— que en la eficacia y seguridad clínicas: ¿este fármaco alivia los síntomas sin causar efectos secundarios adversos? A diferencia de la investigación básica y experimental, la investigación clínica debe lidiar con el rango completo de temas prácticos y éticos relacionados con probar nuevos medicamentos en sujetos humanos. Además, estos últimos tienen enfermedades psiquiátricas que son menos evidentes en otros animales (o, de hecho, no son evidentes en absoluto); es posible estudiar comportamientos en animales no humanos que parecen asemejarse a la ansiedad, pero ¿quién ha observado los trastornos de pensamiento en estos animales, como es el caso de la ideación mágica (p. ej., creer que los propios pensamientos pueden influir directamente en el mundo material)?¹



¿Cómo se complementan los diversos tipos de investigación psicofarmacológica?

Diseño experimental

La forma preferida de diseño experimental es el diseño aleatorio doble ciego en el que se asigna de manera aleatoria a los sujetos a los grupos experimentales (p. ej., fármaco vs. placebo); en ocasiones el diseño es “cruzado”, lo cual significa que en una ocasión el participante recibió ya sea el placebo o el fármaco y en la segunda ocasión el placebo/fármaco alternado —este tipo de diseño controla las diferencias individuales (entre participantes), que añaden varianza de error a los datos—. La característica “doble ciego” de este diseño se refiere al hecho de que ni el participante ni el experimentador conocen quién ha recibido el medicamento o el placebo; tal conocimiento puede tener un efecto sutil sobre las expectativas y calificaciones. Luego de terminar el experimento y de analizar los datos, este código se rompe para revelar cuál grupo recibió el fármaco y cuál recibió el placebo.

Efecto placebo

Es necesario decir unas cuantas palabras acerca de los placebos y del “efecto placebo”. Un placebo es una sustancia inerte sin modo de acción farmacológico; no obstante, con

frecuencia tiene un efecto. Un placebo se emplea para controlar los efectos de la expectativa: es frecuente que si el paciente *cre*e que ha recibido el fármaco, sus síntomas mejoren (para una explicación evolutiva de este efecto, véase Evans, D., 2003). El capítulo 6 mostró que el estrés puede alterar el sistema inmune y es probable que cuando menos parte del efecto placebo esté mediado por un aumento en el funcionamiento del sistema inmune. En los estudios con animales también se utiliza el placebo: en general éste consiste en un grupo “vehículo” o “falso” al que se trata de manera idéntica al grupo experimental pero sin el fármaco (es decir, se les maneja de la misma manera, etc.). Es posible que el tratamiento de los animales, y no el fármaco en sí, pueda tener efectos fisiológicos reales (p. ej., es posible que recibir una inyección tenga efectos conductuales inesperados).

Problemas de validez

En toda investigación existen problemas de validez que se deben considerar al interpretar los datos experimentales. Dos tipos de validez son importantes: a) *validez interna* y b) *validez externa*.

Validez interna

La *validez interna* se refiere al grado en que la interpretación de un experimento es lógicamente consistente con las características internas del experimento. Por ejemplo, si se realizara una prueba de los efectos de la cafeína sobre algunas medidas del desempeño cognoscitivo, sería importante examinar estrechamente los detalles de diseño del estudio para garantizar que las interpretaciones sean válidas. ¿Los participantes se asignaron aleatoriamente a las condiciones de cafeína y placebo? ¿Los participantes o el experimentador estaban cegados a los grupos de sustancia/placebo? También podría ser deseable conducir pruebas para asegurarse de que los dos grupos no hayan sido notablemente diferentes en cuanto a edad o peso (la edad podría relacionarse de manera independiente con el desempeño cognoscitivo y el peso se relacionaría con los efectos psicológicos de la cafeína debido a diferencias metabólicas).

Validez externa

La *validez externa* se refiere al grado en que nuestras interpretaciones se generalizan más allá de la muestra experimental para la población más amplia —es decir, la población meta—. Después de escrutinio cuidadoso, la validez interna del experimento sobre la cafeína podría tener apoyo. Si se encontrara que la cafeína retrasa la disminución en desempeño observada en el grupo placebo a lo largo del experimento, entonces se podría concluir que estos efectos se generalizan al mundo en general. Pero ¿nuestro experimento tiene validez externa? Al inspeccionarlo más de cerca, podríamos percatarnos de que el experimento se realizó por la mañana y contenía principalmente a individuos de carácter introvertido que estaban dispuestos a llegar tan temprano para un estudio psicológico. Por estas razones, es posible que el experimento no tenga buena validez externa ya que se sabe que la cafeína no afecta al desempeño cognoscitivo de una manera simple sino que la influencia proviene de la hora del día y la introversión-extroversión (Corr, Pickering y Gray, 1995). A fin de proporcionar apoyo a su validez externa sería necesario volver a realizar el experimento a diversas horas del día y con personas introvertidas y extrovertidas.

En el caso de las pruebas clínicas (véase más adelante), los problemas de validez interna y externa son esenciales. Por ejemplo, desarrollar un fármaco para la depresión

en mujeres ancianas tendría poca utilidad si se condujeran pruebas con varones jóvenes. Existen varios asuntos esenciales que necesitan tomarse en cuenta al diseñar un estudio con buena validez interna y externa.

Tipos de diseño

Un diseño aleatorio *entre grupos* tiene buena validez interna pero quizás oculte los verdaderos efectos del fármaco debido a la variabilidad (es decir, error estadístico) entre los grupos. La psicofarmacogenética (véase adelante) nos advierte que las personas diferentes tienen reacciones diversas ante el mismo fármaco y esto también puede oscurecer el principal efecto del medicamento. Una solución es equiparar a los grupos en cuanto a características clave (p. ej., edad y sexo), en tanto que se sigue manteniendo la distribución aleatoria (es decir, existe la misma probabilidad de que se asigne a cualquier individuo a las condiciones experimentales). La equiparación aumentará el *poder* estadístico de la prueba al reducir, aunque no eliminar, las diferencias entre grupos (*poder* se refiere a la capacidad de la prueba estadística para detectar una diferencia entre grupos cuando ésta realmente existe; aumentar la magnitud de la muestra es una manera común de aumentar el poder estadístico).²

A menudo, el diseño de *medidas repetidas* (también conocido como *intraparticipantes*) es el preferido porque todos los participantes reciben todos los fármacos y el placebo (el orden de estas condiciones se “contrabalancea” para eliminar los efectos del orden). Como ocurre con el diseño entre participantes, la administración doble ciego de los fármacos/placebo resulta crucial. Este diseño tiene efectos deseables al controlar las diferencias individuales y, con ello, aumentar el poder estadístico. No obstante, las desventajas incluyen efectos de práctica sobre el desempeño y la familiarización general con el ambiente experimental. En algunas medidas de desempeño ocurre aprendizaje, por lo cual el desempeño en la segunda ocasión de prueba será mejor que en la primera (este efecto de aprendizaje ocurre incluso en tareas que no miden de manera explícita el aprendizaje; p. ej., movimientos oculares; véase capítulo 9).

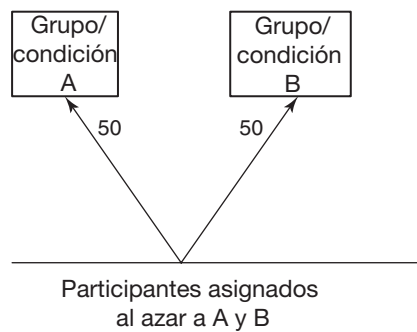
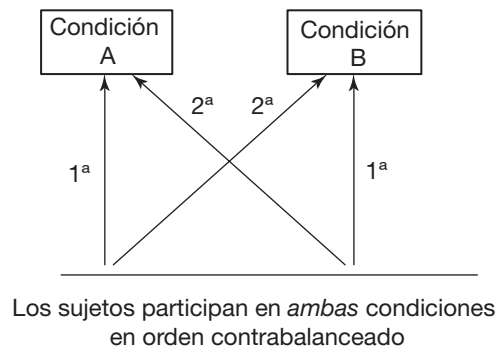
Es posible que se ponga en riesgo la validez externa debido a varias razones. Por ejemplo, los resultados experimentales quizá sólo se generalicen a individuos que reciben múltiples tratamientos; tal vez los participantes experimentales se sensibilicen al propósito del estudio y es posible que esta expectativa influya en su respuesta al fármaco; ser parte de una prueba y recibir monitoreo continuo puede interactuar con los efectos del fármaco (en especial en medicamentos psicoactivos). De hecho, se podría recopilar una larga lista de factores que pueden poner en riesgo la validez externa de los estudios farmacológicos. Por esta razón, es importante vigilar la eficacia y seguridad de los fármacos de maneras que imiten las condiciones prevalecientes en los ambientes meta finales en los que se administrará el medicamento (p. ej., clínica de atención primaria) (figura 12.2).



¿Cuáles son las ventajas y desventajas de los diferentes diseños de investigación utilizados en psicofarmacología?

Descubrimiento y desarrollo de fármacos

Antes de realizar las pruebas para evaluar la eficacia y seguridad clínica, primero debe descubrirse y desarrollarse el fármaco. La investigación básica moldea el proceso de descubrimiento de fármacos, los estudios clínicos muestran qué compuestos químicos afectan los estados psicológicos y los enfoques experimentales ayudan a construir modelos sofisticados de la compleja interacción entre procesos genéticos, neuroquímicos y

a) **Diseño aleatorio entre grupos**b) **Diseño de medidas repetidas****FIGURA 12.2**

Los dos diseños básicos de investigación utilizados en estudios psicofarmacológicos. a) En el *diseño entre grupos* se asigna aleatoriamente a los sujetos a una de las condiciones experimentales (p. ej., fármaco o placebo) y b) en el *diseño de medidas repetidas* se somete a prueba a los sujetos en todas las condiciones experimentales, generalmente de manera contrabalanceada (p. ej., la mitad de la muestra tiene una combinación AB y la otra mitad está en una condición BA; esto controla los efectos del orden). Existen diversas variaciones a estos dos diseños básicos.

celulares, incluyendo la construcción de modelos de red neural acerca de las relaciones cerebro-mente (Park, 1998).

Descubrimiento de fármacos

Por tradición, la identificación de un compuesto químico que sirve como un fármaco útil ha dependido más de la serendipia que de un proceso racional de deducción, hipótesis y prueba empírica. Cada fármaco en el mercado tiene su propia historia de descubrimiento; la historia del descubrimiento de un fármaco es el desarrollo de ese fármaco para un propósito sólo para descubrir que tiene un efecto bastante diferente. De manera típica, el desarrollo de fármacos utiliza tantos enfoques como haya disponibles. Sin embargo, es cada vez más frecuente que la neurociencia básica y la genética guíen el desarrollo de medicamentos específicos para enfermedades específicas: una vez que se conoce en proceso patológico, entonces es posible enfocar el proceso con una intervención farmacológica. Por ejemplo, se podría descubrir que la causa de una enfermedad específica es la subproducción o sobreproducción de una enzima y este conocimiento permitiría el desarrollo de fármacos que estimulen o inhiban la producción de esta enzima.

El conocimiento de cómo funciona el organismo es esencial y entonces se aíslan los compuestos que tienen un impacto sobre los procesos del sistema de la enfermedad. La mayoría de los procesos patológicos son complejos e implican una cascada de eventos bioquímicos. Este proceso complejo debe descomponerse en sus partes independientes y luego analizar cada parte. Entonces debe tomarse la decisión de cuál es la etapa más apropiada en la que se ha de intervenir con el nuevo fármaco. Al final del proceso de descubrimiento y desarrollo sólo queda una pregunta por responder: ¿el fármaco cambia el proceso de la enfermedad en una dirección positiva sin tener efectos secundarios adversos importantes?

Una vez que se conoce el proceso de la enfermedad (*patogénesis*) es posible someter a prueba en una serie de experimentos de tubo de ensayo, conocidos como *ensayos*, los efectos de los compuestos a medida que se añaden a las enzimas, cultivos de células o sustancias celulares cultivadas en el laboratorio. Antes de que se observe cualquier efecto, se realizarán cientos o quizás miles de ensayos. Una vez que se identifica el compuesto químico, entonces es posible comenzar con las pruebas en animales no humanos.

De manera típica se utilizan dos o más especies para examinar los efectos biológicos de los nuevos fármacos —sustancias que pueden tener efectos diferentes en las diversas especies—. Las pruebas con animales se ocupan principalmente de evaluar la toxicidad y seguridad. La investigación con animales es esencial debido a que simplemente no es posible saber con anticipación cómo afectará un nuevo compuesto farmacológico al animal intacto. Algunas instalaciones de prueba están obligadas a seguir una legislación rigurosa relacionada con el cuidado y tratamiento de los animales y uno de los requisitos es que se utilizarán tan pocos animales como sea posible. Las pruebas con animales revelan información vital relacionada con qué cantidad del fármaco se absorbe en la sangre, cómo se descompone químicamente en el organismo, la toxicidad de sus metabolitos y con cuánta rapidez se excretan del cuerpo el fármaco y sus metabolitos.

Sin embargo, a medida que se acumula el conocimiento, es posible utilizar modelos de computadora acerca de los procesos biológicos para simular las funciones enzimáticas y para diseñar drogas que influyan en la acción de esas funciones. Los modelos de computadora pueden mostrar cómo se ve el sitio del receptor y la manera en que el compuesto químico podría estimular o inhibir a la enzima. El conocimiento del proceso patológico permite el desarrollo *racional* de fármacos. (*Racional* en este contexto se refiere al desarrollo que sigue el conocimiento existente. En contraste, *empírico* se refiere al abordaje de ensayo y error relacionado con observar qué funciona. Aunque este es un abordaje fortuito, la estrategia empírica ha resultado muy exitosa en cuanto a conducir a la identificación de la gran mayoría de los fármacos que se utilizan en la actualidad: es posible que la necesidad sea la madre de la inventiva, pero la serendipia ha sido la madre del descubrimiento de fármacos.)



¿El abordaje de ensayo y error para el descubrimiento de fármacos será reemplazado por el abordaje más racional basado en modelos teóricos?

Pruebas de investigación clínica

Una vez terminados los experimentos con animales, la siguiente etapa en el proceso de desarrollo de fármacos es proceder a las pruebas clínicas. Una prueba clínica es un *experimento* realizado ya sea con voluntarios sanos o con pacientes. Los principios del buen diseño experimental y de las estadísticas apropiadas son importantes: sólo es posible responder de manera adecuada las preguntas de investigación a través de un diseño apropiado de investigación.

Los nuevos fármacos se someten a prueba en seres humanos a través de una serie de pruebas clínicas (pruebas fase I-IV). Para que un nuevo fármaco reciba aprobación

de las instancias reguladoras (es decir, la licencia para comercializarlo), deben realizarse estas pruebas. Cada país tiene su propio marco regulador, pero la mayoría adopta los protocolos estándar de Estados Unidos y el Reino Unido. Es frecuente que los psicólogos participen en pruebas clínicas proporcionando los conocimientos profesionales necesarios en una variedad de áreas: calificaciones del estado de ánimo, pruebas psicomotoras (p. ej., tiempo de reacción), consejo sobre el protocolo del fármaco (en especial sobre los tiempos óptimos para las pruebas psicológicas) y capacitación de los experimentadores.

Pruebas de fase I

Las pruebas de fase I incluyen el primer ensayo del fármaco con seres humanos. Es típico que se reclute a pequeños grupos de individuos jóvenes y sanos (en general varones), pero a veces, cuando el fármaco se ha diseñado para utilizarlo con pacientes que tienen una enfermedad específica, es posible que se emplee a pacientes. Todos los participantes reciben información completa sobre la naturaleza de las pruebas clínicas y deben otorgar su consentimiento informado antes de que comience la prueba. A menudo se emplea un diseño de escalamiento de dosis: el primer grupo pequeño de voluntarios (aproximadamente 10 personas) recibirá una dosis baja del fármaco; si no se observan efectos adversos, entonces se administrará una dosis mayor al siguiente grupo de voluntarios; este escalamiento de dosis continúa durante un número predeterminado de dosis (a menos que se informen efectos adversos, lo cual detendría la prueba clínica). Se examina a los voluntarios en un entorno clínico creado para ese propósito, con una vigilancia continua de signos vitales y un equipo de urgencia que está disponible para afrontar aquellos efectos adversos que pongan en peligro la vida.

El principal propósito de la investigación de fase I es evaluar las acciones metabólicas y farmacológicas del medicamento en el cuerpo y determinar si ocurren efectos adversos. Con frecuencia también se toman medidas psicológicas para estimar cualquier cambio sutil en estados de ánimo y conducta (p. ej., alteraciones del sueño) —estos efectos quizá sugieran otras aplicaciones para el fármaco—. La finalidad de una prueba de fase I es reunir información sobre la manera en que el organismo maneja el fármaco (*farmacocinética*) y la manera en que el fármaco afecta al organismo (*farmacodinámica*) (véase adelante), al igual que para determinar la dosis máxima tolerada. Cerca de un tercio de los medicamentos examinados en esta etapa fracasan.

Pruebas de fase II

Las pruebas de fase II incluyen un estudio clínico controlado que se dirige a determinar la eficacia clínica del fármaco (para curar, aliviar o prevenir la enfermedad) y evaluar sus efectos secundarios a corto plazo. Es típico que estos estudios utilicen un diseño doble ciego, controlado con placebo, aleatorio, con hasta 200 pacientes que presentan la enfermedad. Comúnmente tales pruebas se realizan en unidades hospitalarias especializadas en investigación clínica. De manera típica se monitorea a los pacientes con menos intensidad que en la fase I, pero de todos modos se les vigila en forma estrecha. La farmacocinética —la manera en que el organismo maneja el fármaco— se vuelve a evaluar, dado que es posible que los pacientes tengan diferentes perfiles cinéticos en comparación con los varones jóvenes y sanos que típicamente participan en las pruebas fase I. La finalidad principal de la investigación de fase II es determinar la dosis óptima en términos de eficacia clínica, seguridad y tolerabilidad. En esta etapa, cerca de la mitad de los fármacos fracasan.

Pruebas de fase III

Las pruebas de fase III son una extensión de las pruebas fase II: implican la administración del nuevo fármaco, en la dosis óptima, a una muestra clínica mucho mayor de pacientes. La información reunida en esta fase se utiliza para evaluar la relación general beneficio-riesgo del fármaco y proporcionar la base para el etiquetado e información para el médico. En esta fase, el medicamento se utiliza de la misma manera en que se comercializará y empleará en la población general. Es típico que las pruebas de fase III utilicen varios cientos a varios miles de pacientes. Una vez que se evalúa la seguridad y se demuestra la eficacia clínica, entonces la compañía farmacéutica puede solicitar a la autoridad reguladora gubernamental la licencia para comercializar el producto.

Dependiendo de la naturaleza de la enfermedad y de la disponibilidad de fármacos alternativos, es posible comparar el nuevo medicamento con el tratamiento disponible en la actualidad en lugar de compararlo con un placebo. A menudo se exige este procedimiento por consideración ética: sería incorrecto privar a un paciente de un fármaco actualmente efectivo a fin de poner a prueba la eficacia de un nuevo medicamento. Sólo cerca de la mitad de todos los fármacos evaluados en fase III llegan al mercado.

Pruebas de fase IV

Después de que se ha concedido la licencia para comercializar el producto, las pruebas adicionales examinan aspectos particulares del fármaco en poblaciones específicas y con frecuencia comparan su eficacia, efectos secundarios y tolerabilidad con los medicamentos de los competidores. También se puede poner a prueba la eficacia del fármaco en el tratamiento de otros trastornos o examinar sus interacciones con otras sustancias. Se recluta la cooperación de los médicos para informar a la empresa sobre cualquier efecto adverso o peculiar que reporten los pacientes luego de tomar el nuevo fármaco.

Las cuatro fases clínicas requieren aprobación de un comité de ética apropiado, formado por expertos en el campo y en áreas relacionadas así como por abogados, que examinan con cuidado los detalles de los protocolos.

Existen varios problemas con la extrapolación de las pruebas clínicas a la práctica en la vida real. Por ejemplo, veamos el caso de los antidepresivos. Las pruebas clínicas conducidas en condiciones ideales hasta por un año generalmente tienen altos niveles de adherencia (p. ej., que los pacientes tomen el medicamento en el horario y dosis correctos) y bajas tasas de abandono debido a que los pacientes sienten que se les vigila de manera rutinaria. Sin embargo, en condiciones cotidianas, es probable que la adherencia sea mucho más deficiente; por lo tanto, la eficacia del fármaco, estimada a partir de las pruebas clínicas, puede sobrestimar la eficacia observada en condiciones de administración más comunes —éste es un problema específico en los fármacos que quizá tengan efectos secundarios indeseables (p. ej., impotencia)—. Además, en general las pruebas clínicas se realizan durante un periodo relativamente breve y a menudo no se investigan plenamente los efectos a largo plazo de los antidepresivos; una variable esencial en la prevención de recaídas.



¿Por qué no se identifican todos los efectos secundarios adversos durante las pruebas clínicas?

Aspectos técnicos de los efectos farmacológicos

Esta sección resume algunos de los aspectos técnicos de la investigación psicofarmacológica: *a*) vía de administración; *b*) manera en que las moléculas del fármaco se mueven por el organismo (es decir, *farmacocinética*) y *c*) eficacia clínica (es decir, *farmacodinámica*).

Vías de administración del fármaco

Existen vías diferentes por las que se administran los fármacos y cada una tiene su propio conjunto de ventajas y desventajas que influyen en la absorción, toxicidad y eficacia clínica (Carlson, 2000). En el caso de los seres humanos, se puede mostrar cómo algunas vías tienen mayor probabilidad de conducir a la adicción.

1. *Inyección intravenosa (IV)*: las moléculas del fármaco se disuelven/suspenden en un líquido que se inyecta al torrente sanguíneo (esta vía de administración se emplea comúnmente en investigación con animales). El tiempo entre la inyección y la acción del medicamento en el cerebro es cuestión de segundos. Las desventajas: *a*) se administra la dosis completa (es decir, la dosis requerida para los efectos óptimos; es posible que no sea deseable que esto ocurra de una sola vez y que para evitar reacciones fisiológicas adversas sea necesario introducirla gradualmente); *b*) se requieren ciertas habilidades para inyectar de manera apropiada en la vena, y *c*) en el caso de los seres humanos, algunas personas temen a las inyecciones (lo cual conduce a abandono de los participantes y un posible efecto de ansiedad sobre la respuesta al fármaco). Es frecuente que se prefiera esta vía de administración en el caso de personas que abusan de las drogas debido a su velocidad y poder de acción.
2. *Inyección intraperitoneal (IP)*: el fármaco se inyecta a través de la pared abdominal dentro de la *cavidad peritoneal* (es decir, el espacio que rodea al estómago, intestinos e hígado). Esta vía de administración no es tan rápida como la inyección IV. Por lo común se emplea con pequeños animales de laboratorio.
3. *Administración oral*: en los seres humanos es una vía conveniente de administración, pero las vías IV e IP son mejores para llevar el fármaco, en la dosis requerida, directamente al torrente sanguíneo. Además, los productos estomacales (es decir, ácidos y enzimas digestivos) destruyen o degradan algunos fármacos, lo cual produce que esta vía tenga un uso limitado.
4. *Inyección intramuscular (IM)*: el fármaco se inyecta dentro de un músculo grande (p. ej., nalgas), donde se absorbe dentro del torrente sanguíneo a través de los capilares que nutren al músculo. La velocidad de tránsito al sistema nervioso central es más lenta y menos concentrada que a través de la vía IV o IP (su velocidad de tránsito al cerebro puede hacerse más lenta por un segundo fármaco que contraiga los vasos sanguíneos). En ocasiones se utiliza esta vía con pacientes psiquiátricos en la forma de liberación prolongada (*depósito*), que funciona a lo largo de un periodo más largo (la tasa de liberación del fármaco se puede volver todavía más lenta al colocarlo en diversas sustancias)
5. *Inyección subcutánea (SC)*: el fármaco se inyecta en el espacio debajo de la piel (a veces se utiliza en estudios con seres humanos cuando sólo se requiere una pequeña cantidad del medicamento —es una vía conveniente debido a la lenta liberación del fármaco—). Por ejemplo, esta vía se utiliza para administrar nicotina a personas no fumadoras en estudios experimentales sobre la acción de la nicotina en el cerebro.
6. *Administración intrarrectal*: los fármacos se pueden colocar en el recto (en forma de supositorios); este método no se utiliza con frecuencia en estudios con animales (éstos defecan cuando sienten miedo). No obstante, esta vía de administración es muy útil para fármacos que es posible que alteren el tracto digestivo o que sean alterados por el tracto digestivo.
7. *Inhalación*: los fármacos y drogas pueden infundirse a través de los pulmones y ésta es la vía usual para muchas drogas: nicotina, marihuana, cocaína base, etc.

El beneficio y peligro de esta vía de administración es la corta distancia entre los pulmones y el cerebro: esto aumenta el poder adictivo de los fármacos inhalados (es decir, existe un corto intervalo entre el EC/ambiente y el EI/fármaco; véase capítulo 7).

8. *Administración tópica*: los fármacos se pueden absorber directamente a través de la piel (p. ej., parches de nicotina). Éste es un proceso relativamente corto que permite que pequeñas cantidades de la sustancia entren al organismo durante un periodo largo.
9. *Administración por la membrana mucosa (insuflación)*: la membrana mucosa que recubre los conductos nasales ofrece otra vía conveniente de administración. Es por esta razón que algunas drogas se inhalan (p. ej., cocaína). La principal ventaja —y desventaja en términos del potencial de adicción— es que la sustancia llega al cerebro en un tiempo muy corto.
10. *Administración intracerebral*: en animales experimentales, es posible inyectar los fármacos directamente al cerebro. También, los medicamentos se pueden administrar dentro del líquido cefalorraquídeo en los ventrículos: esta vía de administración logra efectos rápidos y extensos en el cerebro —a veces se utiliza con seres humanos para administrar antibióticos en formas intensas de infección cerebral—.

Existen importantes consideraciones cuando se desarrolla un nuevo fármaco para su uso general en seres humanos. Por ejemplo, ¿es dudoso que las vías IV, IM o IP fueran populares para un remedio contra la gripe!

Curva dosis-respuesta

Una vez que el fármaco ha entrado al torrente sanguíneo, debe llegar a su sitio de acción para ejercer su efecto biológico. La eficacia de un fármaco se describe a través de la *curva dosis-respuesta*, la cual se calcula administrando diversas dosis del fármaco (definidas en términos de los miligramos del medicamento por kilogramo de peso corporal) y sus efectos se trazan en una gráfica. Éste es uno de los conceptos más importantes en *farmacodinámica*, que es el estudio y comprensión de los efectos bioquímicos y fisiológicos de los fármacos y sus mecanismos de acción.

En esta curva dosis-respuesta deben trazarse dos respuestas: *a*) la respuesta terapéutica y *b*) los efectos secundarios (véase figura 12.3): la diferencia entre ambas curvas proporciona un estimado del margen de seguridad del fármaco (pero, como se discutirá después, las respuestas a los medicamentos pueden variar ampliamente entre individuos). Las diversas sustancias farmacológicas tienen diferentes curvas dosis-respuesta porque: *a*) tienen distintas vías de administración; *b*) tienen diferentes sitios de acción y *c*) tienen diversos niveles de *afinidad* por los receptores (es decir, algunos fármacos tienen elevada afinidad y se enlazan fácilmente con los receptores y por ello ejercen buenos efectos incluso a dosis bajas; otros fármacos tienen baja afinidad y, por tanto, requieren de una dosis más alta para que se observe una respuesta adecuada).

Índice terapéutico

El *índice terapéutico* de un fármaco es la proporción de: *a*) la dosis que produce el efecto deseado en el 50% de los participantes y *b*) la dosis que produce efectos tóxicos en el 50% de los participantes. Por ejemplo, si se encontrara que, para un nuevo fármaco, la dosis que produjo efectos tóxicos en el 50% de los participantes fue 10 veces mayor que aquella que produjo el efecto deseado en el 50% de los participantes, el índice terapéuti-

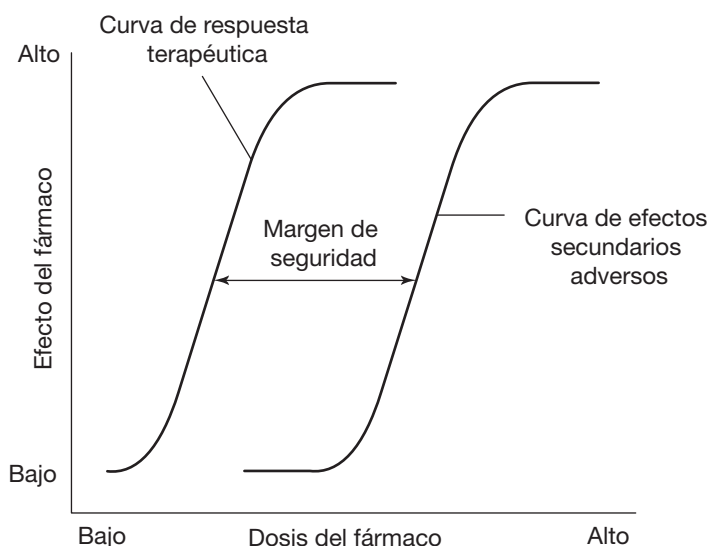


FIGURA 12.3

Curva dosis-respuesta para un medicamento hipotético. La curva a la izquierda es la respuesta terapéutica, la curva a la derecha muestra los efectos secundarios adversos y la diferencia entre estas curvas es el margen de seguridad (más amplio el margen, más seguro el fármaco).

co sería 10. Como es obvio, los medicamentos con el índice terapéutico más grande son más seguros.

El índice terapéutico es una consideración importante en el desarrollo de medicamentos psiquiátricos ya que las sobredosis accidentales o deliberadas representan una preocupación real. En contraste con las viejas clases de ansiolíticos, como los barbitúricos y tricíclicos que tienen índices terapéuticos de 2-3, los tranquilizantes modernos tienen un índice terapéutico de más de 100 (véase capítulo 15). Este índice terapéutico representa que el fármaco tiene una mayor afinidad por los sitios de acción relacionados con la eficacia clínica y baja afinidad por sitios de acción relacionados con efectos tóxicos. El desarrollo de fármacos debe equilibrar estos dos efectos en el intento por diseñar medicamentos que sean clínicamente poderosos, pero bajos en cuanto a reacciones adversas.

Es poco común que los medicamentos se administren una sola vez; por lo tanto, al evaluar sus efectos, es importante considerar los efectos de la administración repetida. Es probable que a lo largo del tiempo los efectos farmacológicos cambien: *a) tolerancia* se refiere a la disminución en los efectos del fármaco y *b) sensibilización* se refiere al aumento de los efectos. La tolerancia se observa en el caso de muchas drogas ilegales, en las que se requieren dosis cada vez mayores de la droga para lograr el mismo efecto: la adaptación fisiológica a la sustancia (lo cual probablemente dé por resultado menos receptores postsinápticos) conduce a *síntomas de abstinencia* cuando ya no se toma la droga. Estos síntomas son resultado de que la sustancia reemplaza la acción de ligandos (neurotransmisores) que ocurren de manera natural (endógenos): si no se toma la droga, entonces el sistema está en un estado de agotamiento. Es posible que los fármacos conduzcan a tolerancia a través de: *a)* hacer que los receptores sean menos sensibles (reducción en afinidad) o *b)* reducir el número de receptores. La *recuperación* consiste en regresar el sistema a un estado normal de funcionamiento con los ligandos naturales. Cuando se desarrolla un nuevo fármaco, deben evaluarse tales efectos. Un fármaco que

sólo logra eficacia clínica durante las primeras dosis o que conduce a dependencia a largo plazo no es deseable.

Farmacocinética

La farmacocinética se relaciona con el tiempo que pasan el fármaco y sus metabolitos en el cuerpo después de la administración por cualquier vía —en términos generales, la manera en que el organismo maneja los fármacos—. Éste es un tema importante porque, para que el medicamento sea eficaz, debe alcanzar su sitio de acción en cantidad suficiente. Primero, la sustancia debe ingresar al organismo (a menos que se administre directamente al cerebro); segundo, debe ingresar al torrente sanguíneo y viajar al sitio de acción; tercero, una vez allí, el fármaco debe dejar el torrente sanguíneo e interactuar con las moléculas en el sitio de acción; y cuarto, la sustancia debe eliminarse del organismo. Una respuesta eficaz al fármaco requiere de la concentración apropiada del mismo en el sitio de acción; la dosis requerida para lograr y mantener la concentración apropiada depende de la farmacocinética, que se define como el movimiento del medicamento en el organismo. El análisis farmacocinético implica la estimación de los siguientes parámetros biológicos (los parámetros difieren para las diferentes vías de administración resumidas antes).

Volumen de distribución

El *volumen de distribución* (V_d) es la cantidad de fármaco en el organismo dividida entre la concentración en sangre. Algunas sustancias farmacológicas que son solubles en lípidos (grasas) tienen un volumen de distribución muy alto, en tanto que algunos fármacos que son insolubles en lípidos permanecen en la sangre y tienen un V_d bajo. Este parámetro es importante debido a que la cantidad de fármaco en la sangre es una variable esencial para cuánto de éste llega al órgano meta; además, un V_d alto implica que el medicamento se acumula en el tejido graso del organismo, lo cual puede producir efectos tóxicos. Un parámetro estrechamente relacionado es la *biodisponibilidad*, que es la cantidad de fármaco que llega a la circulación sanguínea (con la inyección intravenosa la biodisponibilidad es del 100%, pero varía para otras vías).

Constante de tasa de absorción

La *constante de tasa de absorción* expresa la velocidad de absorción. Este parámetro influye la concentración máxima (pico), el tiempo en que ocurre la concentración máxima (tiempo pico) luego de una sola dosis oral. Durante la terapia farmacológica a largo plazo, el grado de absorción es la medida más importante debido a que la concentración promedio depende de él.

Depuración

La *depuración* (D) es el volumen plasmático del cual se ha eliminado completamente el fármaco por unidad de tiempo. La cantidad eliminada es proporcional a la concentración del fármaco en la sangre. La *constante de eliminación* relaciona la cantidad de medicamento en el organismo eliminado por unidad de tiempo. Estos parámetros son importantes para establecer la dosis y frecuencia de administración. La *vida media de eliminación* ($t_{1/2}$) es el tiempo que requiere la concentración plasmática para reducir en 50 por ciento. Esta información es importante para las consideraciones sobre eficacia clínica al igual que de toxicidad.



¿Existe mucho más que saber acerca de la acción de los fármacos que tan sólo sus efectos sobre los receptores meta?

Psicofarmacogenética: donde el ADN se encuentra con los fármacos

Uno de los resultados más emocionantes de la revolución genómica es la posibilidad de desarrollo de fármacos con base en el conocimiento de las diferencias genéticas y de sus efectos. La *farmacogenética* es el estudio de las diferencias individuales genéticamente relacionadas en las respuestas a los fármacos; la *psicofarmacogenética* se enfoca en el papel de los genes en la reacción a los medicamentos que afectan el sistema nervioso central (figura 12.4). La importancia de este abordaje está subrayada por el hecho de que las reacciones farmacológicas adversas (RFA) constituyen la cuarta causa principal de muerte prematura en Occidente: un fármaco clínicamente eficaz quizá sea inocuo en una persona, pero mortal en otra.

Las RFA representan un problema mayor de lo que antes se pensaba. Un metaanálisis reveló que en 6.7% de todos los pacientes hospitalizados ocurren reacciones adversas graves y que 0.32% de todos los pacientes hospitalizados desarrollan reacciones adversas mortales, que provocan más de 100 000 decesos por año en Estados Unidos (Lazarou, Pomeranz y Corey, 1998).

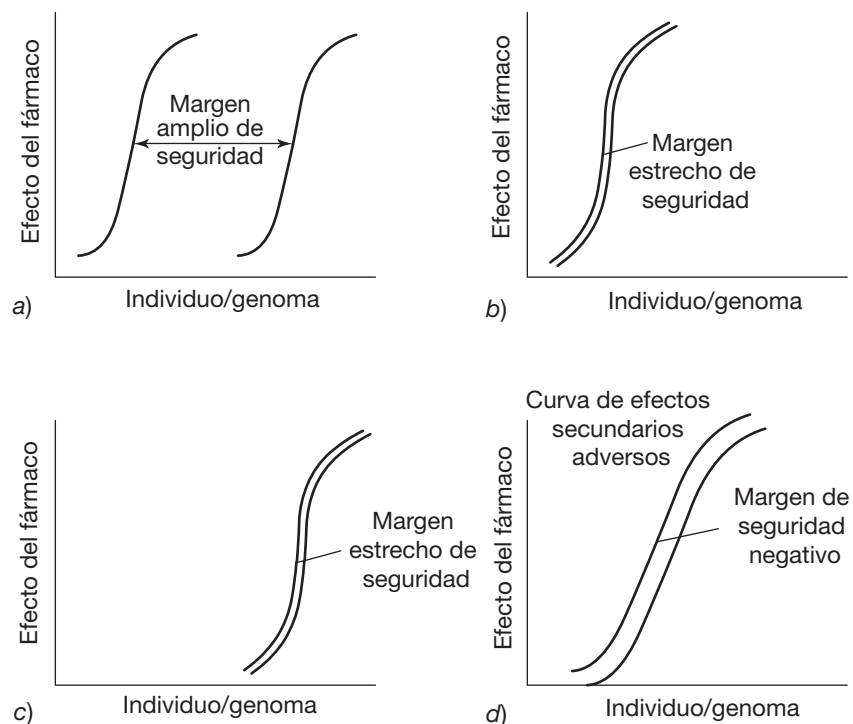


FIGURA 12.4

Psicofarmacogenética. Curvas hipotéticas de dosis-respuesta para diferentes individuos/genomas a los que se ha administrado el mismo fármaco, los cuales ilustran el papel que representan las diferencias genéticas individuales en las respuestas terapéuticas y efectos secundarios adversos. a) Margen amplio de seguridad que produce beneficio terapéutico significativo con efectos secundarios adversos que ocurren sólo en dosis mucho mayores; b) Margen estrecho de seguridad, con dosis normal o beneficios terapéuticos muy cercanos a la dosis para efectos secundarios adversos; c) se requiere una dosis alta para obtener beneficio terapéutico, pero esta dosis coincide con la dosis para efectos secundarios adversos, y d) perfil peligroso que muestra que los efectos secundarios adversos ocurren a una dosis menor que la requerida para obtener beneficios terapéuticos.

Pirmohamed y colaboradores (2004) estimaron que 6.5% de los ingresos en hospitales se deben a RFA y que en el Reino Unido cerca de 10000 personas por año mueren debido a RFA.

La variabilidad interindividual en el metabolismo y respuesta a los fármacos es amplia y el nivel plasmático del medicamento puede variar más de 1000 veces entre dos individuos que tienen el mismo peso y con la misma dosificación. También existe variabilidad genética en cuanto a absorción, metabolismo e interacciones de los fármacos con los receptores. Se sabe que el envejecimiento provoca menor capacidad para metabolizar los fármacos al igual que menor capacidad para inducir enzimas metabolizadoras. Es posible que los factores genéticos expliquen cerca de 20-40% de las diferencias interindividuales en metabolismo y respuesta a los fármacos, pero en el caso de ciertas sustancias o clases de sustancias, los factores genéticos tendrán importancia primordial en el resultado de la terapia farmacológica.

Los avances en farmacogenética prometen producir varios beneficios importantes: *a*) la predicción de la eficacia de los fármacos; *b*) conocimiento previo sobre la seguridad de los medicamentos, y *c*) diseño de terapias farmacológicas para la composición genómica específica del individuo. En términos más precisos, la psicofarmacogenética se define como el estudio de las variaciones en las regiones codificadoras o reguladoras de genes que conducen a la variabilidad interindividual en los efectos de los fármacos (eficacia) o en el perfil de efectos adversos (toxicidad) (para una reseña acerca de la farmacogenética, véase Aitchison y Gill, 2003).

En la actualidad, los fármacos se recetan con base en aquello que funciona “en general”, no con base en aquello que es probable que funcione para el individuo en cuestión: usted y yo. En psiquiatría, esto es un gran problema debido a que, con frecuencia, los fármacos simplemente no sirven o funcionan de manera ineficiente o producen efectos secundarios desagradables (lo cual, a veces, conduce a que los pacientes no tomen sus medicamentos). Esta situación es costosa en términos de cronicidad de la enfermedad, efectos secundarios adversos, aumento del riesgo de suicidio y alteraciones laborales, domésticas y sociales, al igual que costos económicos derivados de recetar medicamentos caros pero inútiles. Se requiere una base más racional en la cual fundamentar la prescripción de fármacos.

La farmacogenética incluye el estudio de dos conjuntos de factores: *a*) los factores genéticos *farmacodinámicos* que afectan la respuesta al fármaco al nivel del órgano meta y *b*) los factores genéticos *farmacocinéticos* que afectan la absorción, metabolismo y secreción del fármaco. El efecto de los medicamentos sobre el órgano meta se clasifica de acuerdo con medidas tales como intensidad de los síntomas clínicos, al igual que por los cambios en la activación periódica fisiológica y psicológica (o cambios en los paradigmas conductuales estandarizados, en el caso de estudios con animales). Las respuestas farmacocinéticas se evalúan a través del estudio fisiológico del metabolismo del fármaco en el cuerpo.

Problemas éticos

La farmacogenética es realmente un nuevo y emocionante abordaje al desarrollo de fármacos y promete muchos beneficios, pero hace surgir algunos de los problemas éticos que hacen eco en toda la psicofarmacología.

La primera preocupación es que, en el caso de algunas personas, será necesario decirles que las terapias farmacológicas actuales, que *en general* son eficaces para una enfermedad específica, no son eficaces para *ellos*: cuando no existe un tratamiento alternativo, esta información provocará rechazo y es posible que resulte en una reacción psicológica adversa. Una consecuencia psicológica podría ser una reducción en optimismo

y esperanza: tales reacciones tienen probabilidad de obstaculizar la eficiencia del funcionamiento del sistema inmune (véase capítulo 6) y, con ello, contribuirían al proceso patológico. Es necesario meditar con cuidado cómo se debería comunicar tal información al paciente y cómo lidiar con las reacciones psicológicas adversas, si éstas ocurren.

El siguiente problema se relaciona con el descubrimiento y desarrollo de fármacos. La gran mayoría de los fármacos son producidos por las empresas farmacéuticas comerciales, que invierten enormes cantidades de dinero para desarrollar los fármacos cotidianos que se dan por sentados. Los programas de investigación y desarrollo que conducen a la producción de un medicamento exitoso pueden costar cientos de millones de libras esterlinas/dólares y requerir entre 6 y 10 años. En la actualidad, la investigación farmacogenética —cuando menos hasta donde ha tenido éxito— identifica diferentes grupos de personas que tienen reacciones diferenciales ante los fármacos. Tal vez algunos de estos grupos —quizá aquellos que muestran reacciones adversas particularmente intensas— sean pequeños en número. Y ésta es la preocupación: ¿las compañías farmacéuticas tendrán un incentivo económico para desarrollar tratamientos farmacológicos eficaces para este pequeño grupo de personas? Si es probable que sufran pérdidas económicas en un programa de desarrollo de este tipo, ¿por qué lo harían? La solución a este dilema necesitará implicar un contrato entre la industria farmacéutica, el gobierno y la sociedad en general (¿está usted dispuesto a pagar impuestos más altos para cubrir el desarrollo de terapias farmacológicas para una minoría de la población?). Como se observa actualmente en la escasez de inversiones en los padecimientos genéticos poco comunes, sería demasiado optimista suponer que la sociedad suscribirá voluntariamente los costos de desarrollo de tratamientos farmacológicos para la minoría (quizá muy pequeña).

Es muy probable que la investigación farmacogenética producirá resultados en términos de la *probabilidad* de reacciones adversas y eficacia clínica —pocas cosas son totalmente seguras en genética—. En consecuencia, la siguiente preocupación ética se relaciona con el grado en que debería permitirse a los pacientes “arriesgarse” con medicamentos potencialmente peligrosos. Los pacientes necesitarán considerable información para tomar una decisión informada y sensata, y la sociedad en general requerirá educarse en ciencia básica y en las implicaciones de la psicofarmacogenética.

Una preocupación ética particularmente difícil tiene que ver con los pacientes psiquiátricos. En la actualidad, muchos países están considerando o aprobando leyes para prohibir el robo de material de ADN (p. ej., adquirir en secreto una hebra de pelo para hacer pruebas de paternidad o de propensión a enfermedades): será un delito no obtener el consentimiento informado antes de tomar y analizar una muestra de ADN de otra persona. Tendrá que haber excepciones a este requisito general: por ejemplo, es probable que aquellos de quienes se sospecha un delito no tengan opción y que los pacientes que han sufrido un accidente y que no pueden otorgar su consentimiento informado se sometan a pruebas de genotipo debido a razones médicas sólidas. Pero ¿qué sucede con el paciente que sufre esquizofrenia grave y que cree que el personal del hospital son agentes del M16/CIA que quieren manipular su ADN? En tales circunstancias, ¿el ADN de este paciente se debería tomar sin consentimiento? Una consecuencia de no tomar el ADN podría ser que se recetara un medicamento ineficaz y potencialmente dañino o, en el menor de los casos, una continuación de los síntomas psicóticos, con todo lo que eso implica. ¿O debería permitirse que los padres rehúsen administrar a sus hijos los medicamentos (identificados genéticamente) debido a razones religiosas porque no creen que los científicos y médicos deberían “suplantar a Dios”? En la naturaleza de las preocupaciones éticas, las soluciones simples son difíciles de encontrar. (Issa, 2000, analiza otros problemas éticos.)



¿Los avances en farmacogenética deberían hacernos sentir emocionados, asustados o ambos?

El desarrollo de otras tecnologías médicas ya ha hecho surgir dilemas éticos y legales. Por ejemplo, ¿un hombre tiene derecho a negarle a su ex pareja (infértil) el uso de un

embrión congelado creado con su espermatozoides? Con el desarrollo de nuevas tecnologías médicas, es obvio que tales dilemas aumentarán en número y complejidad. Como se verá en el capítulo 13, una proporción del financiamiento para el Proyecto del Genoma Humano se dedica a atender estos problemas éticos. Sin duda aumentará el debate público acerca de la ética de la farmacogenética.

Conclusión

Este capítulo ha analizado la manera en que se descubren y desarrollan los fármacos para proporcionar tratamientos eficaces y seguros para los padecimientos médicos y psiquiátricos y los tipos de investigación básica y experimental que ayudan a construir modelos de los procesos químicos normales y anormales en el cerebro. Este enfoque en la psicología biológica es muy importante en el caso de los trastornos clínicos como la depresión, la ansiedad y la esquizofrenia (véanse capítulos 14-16): la psicofarmacología no sólo produce tratamientos para estos trastornos, sino también proporciona una herramienta analítica con la cual sondear y comprender los mecanismos nerviosos. También se ha presentado la cercana interacción de los neurotransmisores y los procesos genéticos, en función de las acciones de los receptores en la síntesis de ADN (véase capítulo 4), y el papel que representa la genética en influir en la eficacia y seguridad de los medicamentos (es decir, psicofarmacogenética): vista desde esta perspectiva, la neurotransmisión y la genética molecular son, en algunos sentidos esenciales, caras opuestas de la misma moneda neuronal.

Preguntas de aprendizaje

1. ¿Por qué son importantes los asuntos de validez interna y externa en los diseños de investigación psicofarmacológica?
2. ¿Cuál es el “problema de generalización” en el contexto de las pruebas clínicas?
3. ¿Cuál es la “dosis terapéutica” y por qué es importante?
4. ¿Qué es la “farmacocinética” y qué papel representa en el diseño de nuevos fármacos?
5. ¿Cuáles son los principales dilemas éticos presentados por la farmacogenética y cómo se podrían manejar?

Notas

- 1 El *Manual of Diagnosis and Therapy* (Manual de Diagnóstico y Terapia) de Merck ofrece una excelente introducción a los aspectos básicos, técnicos y aplicados de la psicofarmacología clínica desde el punto de vista de una compañía farmacéutica internacional líder en su campo (www.merck.com/pubs/mmanual/)

- 2 En términos más formales, el *poder* o *fuerza* se relaciona inversamente con el error tipo II, que es la incapacidad para detectar una diferencia real entre grupos debido a aspectos tales como el ruido (error) estadístico y magnitudes de muestra inadecuadas. El error tipo I es la identificación de una diferencia entre grupos cuando en realidad no existe ninguna (es decir, es cierta la hipótesis nula de que no existe diferencia). Éste se establece por el *nivel de significación* o *probabilidad* estadística de cometer un error tipo I.
- 3 La psicofarmacogenética también es importante en las reacciones farmacológicas adversas observadas en quienes abusan de drogas: con frecuencia se nos dice que esta o aquella droga es “segura” si se toma de manera sensata (y mucho dinero público se gasta en diseminar la “información”), pero la verdad es que, para algunas personas con cierta composición genética, incluso las llamadas drogas “inocuas” pueden ser bastante letales. Para un gran número de personas, las reacciones adversas implican efectos psicológicos más sutiles a corto y largo plazos. Tomar cualquier forma de droga psicoactiva es un albur y los dados están cargados por nuestra constitución genética: si somos afortunados, es posible que simplemente disfrutemos de unas cuantas noches de diversión, pero, si tenemos menor suerte, quizá desarrollemos depresión, ansiedad, psicosis e, incluso, es posible que ocurra neurodegeneración a mayor plazo (p. ej., demencia).

Lecturas adicionales

Leonard, B. E. (2003). *Fundamentals of Psychopharmacology*. Londres: Wiley.

Stahl, S. M. (2000). *Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications*. Cambridge: Cambridge University Press.

Wendell, W. (1997). *Pharmacogenetics*. Oxford: Oxford University Press.

Psicogenómica

OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

El lector podrá:

1. Explicar lo que se quiere decir y no con “heredabilidad”.
2. Resumir la manera en que se evalúan las influencias genéticas y los tipos de diseños de estudios genéticos que se utilizan.
3. Evaluar la importancia de los efectos ambientales en los diseños genéticos.
4. Discutir lo que se sabe acerca del genoma humano y la manera en que se descubren las regiones de codificación de ADN (es decir, genes).
5. Discutir los beneficios de combinar las simulaciones conductuales computarizadas y los enfoques neurales del aprendizaje.

El Proyecto del Genoma Humano ha abierto una perspectiva totalmente nueva acerca del papel de la genética en la psicología. En especial, nuevas y poderosas metodologías permiten realizar una búsqueda en la totalidad del genoma humano para encontrar secuencias de codificación (genes) que contribuyen a los complejos fenotipos psicológicos (incluyendo conductas, rasgos, etc.) y ahora es posible integrar dos enfoques separados hasta el momento presente: la *genética cuantitativa* (estadística) y la *genética cualitativa* (molecular). El presente capítulo resume estos dos enfoques e ilustra la forma en que se les está utilizando de manera simultánea en la psicología biológica (para una revisión detallada de este tema, véase Plomin *et al.*, 2001). La Parte III del presente texto (*Aplicaciones*) muestra la forma en que se están utilizando estos conceptos y métodos en el estudio de rasgos psicológicos y trastornos psiquiátricos.

El *genoma* se refiere a la totalidad de genes de todos los cromosomas —el plano de la vida—. Escondida dentro de esta secuencia de 3 000 millones de letras se encuentran algunas de las influencias principales sobre nuestro desarrollo físico y psicológico; también escondidos están los genes silenciosos que representan un papel en nuestro deterioro físico y psicológico. He decidido llamar *psicogenómica* a la búsqueda de los

genes involucrados en los procesos psicológicos en el genoma. A menudo, se prefiere el término *genómica conductual* (Plomin y Crabbe, 2000),¹ pero este capítulo trata no sólo con la conducta abierta, sino también con todos los estados psicológicos centrales (p. ej., el aprendizaje conductualmente silencioso, como en el caso del precondicionamiento sensorial; véase el capítulo 6). Muchas de las influencias importantes sobre la conducta se encuentran en un punto intermedio entre la neurología y la conducta (es decir, son verdaderamente *psicológicas*); se proporcionan ejemplos en el capítulo 15, donde se discute el concepto del *endofenotipo* en la investigación psiquiátrica.

El presente capítulo se inicia con una descripción de las metodologías de la genética cuantitativa, que están diseñadas para calcular la influencia de los genes sobre los fenotipos psicológicos por medios estadísticos; después pasaremos a las metodologías cualitativas, diseñadas para identificar genes específicos a nivel molecular (genómico); y, por último, integrar estos niveles de descripción en nuestra búsqueda por los genes moleculares que se pueden relacionar de manera directa con los fenómenos psicológicos.

Cualquiera que tenga incluso los conocimientos más ínfimos acerca de la psicología —así como la mayoría del público en general— sabe algo acerca de la genética: los programas populares en televisión, los libros, periódicos, etc., regularmente presentan artículos acerca de los “avances” médicos en genética. Gran parte de este debate público se basa en informes sesgados de datos científicos, así como en una incompreensión fundamental acerca de las metodologías genéticas y de la correcta interpretación de los datos. Un fin principal de este capítulo es aclarar algunos de estos malos entendidos de modo que se coloque a la investigación genética en una perspectiva adecuada.

Genética cuantitativa (estadística)

Hasta hace poco, la genética en las ciencias conductuales comprendía metodologías cuantitativas, una rama de la ciencia primero introducida por Fisher (1918) y Wright (1921). Este conjunto de herramientas estadísticas se ocupa de la división de la varianza (diferencias individuales) de un fenotipo (rasgo) en dos componentes principales: en componentes genéticos y no genéticos (ambientales).² La genética cuantitativa se ha comprendido desde dos abordajes principales: estudios de gemelos y de adopción. La genética cuantitativa no dice nada acerca del análisis a nivel molecular —acerca del número de genes o de la complejidad de su interacción—, pero puede demostrar que la genética realiza una contribución a la explicación de las diferencias que se observan en un fenotipo (p. ej., extroversión). Plomin (1994) resume el papel que la genética ha desempeñado en la psicología del desarrollo.

Un aspecto menos apreciado de este enfoque es que permite realizar inferencias acerca de la contribución de las influencias *no genéticas* (ambientales). Por tanto, sería un error suponer que la genética cuantitativa se interesa únicamente en las influencias genéticas: de hecho, el uso de las sofisticadas metodologías genéticas confirma el papel indispensable de los factores ambientales en la psicología. Para dar un ejemplo: la probabilidad de que un gemelo monocigótico (MC, idéntico) sea *concordante* para la esquizofrenia (es decir, que sufra el mismo padecimiento), si su gemelo ha sido diagnosticado con esquizofrenia, es ligeramente menor al 50 por ciento; a pesar de que cuentan con el mismo genotipo, es posible que tengan fenotipos distintos. En este caso, la genética cuantitativa elimina cualquier duda en cuanto a la influencia no genética (ambiental) sobre este grave tipo de psicosis (sin embargo, saber que *sí* existe un efecto ambiental no nos dice nada acerca de dicho efecto).

Así, parecería que la posesión de un gen que nos predispone a un fenotipo en particular puede ser una condición *necesaria*, mas no *suficiente* para la expresión de dicho fenotipo.

tipo: las influencias ambientales parecen especificar las condiciones *suficientes* (o, más exactamente, las interacciones gen-ambiente; véase adelante). Por lo tanto, la búsqueda de estas condiciones ambientales se convierte en parte importante de la comprensión de la genética de la conducta, en especial si consideramos que es posible que el ambiente ponga las condiciones bajo las cuales se expresan las influencias genéticas (recuerde el caso de la PKU —fenilcetonuria—; véase el capítulo 2).

Como lo señaló la American Society of Human Genetics (Sociedad Estadounidense de Genética Humana; Sherman *et al.*, 1997), hasta hace unas cuantas décadas se creía que las características psicológicas humanas eran casi exclusivamente el resultado de las influencias ambientales. Pero ahora se sabe que esta creencia es falsa: la gran mayoría de las características psicológicas cuenta con una contribución genética, en ocasiones a un alto grado; inteligencia, memoria, búsqueda de novedad y nivel de actividad, la mayoría de las enfermedades psiquiátricas e introversión-extroversión, todas, muestran cierto grado de influencia genética. En otro acontecimiento, los estudios genéticos cuantitativos han ocasionado que los psicólogos del desarrollo hagan una revisión de sus teorías. Por ejemplo, las teorías tradicionales sostenían que las influencias genéticas tenían importancia durante la lactancia y la primera infancia, pero que esta relevancia iba disminuyendo de manera importante a medida que el niño maduraba; ahora, las investigaciones muestran que, en el caso de muchos rasgos, los efectos genéticos aumentan a lo largo de la infancia y la adolescencia. Así también, se afirmaba que las influencias ambientales sobre la conducta eran compartidas por los miembros de la familia, en lugar de ser experimentadas únicamente por los individuos: ahora se sabe que, al contrario de lo que plantea esta teoría, para muchos rasgos, las influencias ambientales hacen distintos a los miembros de la familia, más que similares.

La medición de la influencia genética

Las metodologías de la genética cuantitativa estiman el porcentaje de la varianza de un fenotipo que se atribuye a las influencias genéticas y el porcentaje de la varianza que se atribuye a los factores no genéticos (ambientales). Pero ¿qué significa esto? ¿Qué significa decir que “la estatura es 80 por ciento genética”? ¿Significa que el 80 por ciento de nuestra estatura se debe a nuestros genes y que el 20 por ciento restante se debe a otros factores (p. ej., nutrición)? Antes de poder responder a esta pregunta, primero es necesario comprender el concepto de *varianza*: las metodologías genéticas analizan la varianza, no las mediciones absolutas del fenotipo. Lo que esta afirmación significa es que un estudio genético cuantitativo de la estatura se ocupa del cálculo de la contribución genética a las *diferencias* (variaciones) entre la estatura media de la población y la variación de estaturas alrededor de esta estatura media. Si no existe varianza en el fenotipo, entonces la contribución genética debe ser de cero.³

Antes de discutir la variabilidad, se debe señalar que todos los seres humanos, independientemente de la así llamada “raza”, son virtualmente idénticos en términos genéticos. Sólo difiere cerca de 1 de cada 1 000 pares base (cerca de 2 millones dentro del genoma completo). Pero son estas discrepancias las que tienen importancia en la influencia sobre las diferencias individuales. Por tanto, es importante comprender el concepto de *varianza*, porque se encuentra al centro mismo de las metodologías genéticas cuantitativas (Ridley, 2003, proporciona una excelente perspectiva general acerca de la genética cuantitativa en el contexto de la teoría evolutiva).

El concepto de desviación (varianza)

Vea a su alrededor; los objetos que pertenecen a una misma clase (p. ej., libros) varían en ancho, altura, profundidad, peso, etc. Para cada uno de estos atributos, usted podría

calcular una media y entonces podría estimar el grado en que cada libro difiere de este valor medio. Entonces podría sacar la media de estas desviaciones, lo que le daría una medida de la *dispersión* media de sus libros. En esencia, esto es lo que significa la varianza, pero el cálculo se realiza de manera ligeramente diferente del que se proporciona aquí (es decir, la diferencia es que la puntuación individual de la media se eleva al cuadrado antes de sumar las desviaciones y dividir las entre el número de las mismas).⁴

Tomemos un ejemplo de la psicología. Si se asume que la media del CI de la población es de 100, entonces los individuos de dicha población deberían obtener puntuaciones distribuidas alrededor de este valor medio. Una puntuación de CI de 120 representaría una desviación de +20 (es decir, 120 menos 100) y así sucesivamente para cada dato. El punto básico es que la genética cuantitativa evalúa la contribución genética a *estas* desviaciones; no se refiere a puntuaciones absolutas.

Distribuciones discretas y continuas

Otro aspecto importante de la genética cuantitativa es la relación entre los genes y la distribución de puntuaciones.

¿Cuál es la fundamentación para esperar una *variación continua* en los fenotipos psicológicos (existe muy poca variación en las características morfológicas)? Tales variaciones surgen cuando el fenotipo se ve influido por un gran número de genes (influencias *poligénicas*), cada uno de los cuales contribuye con un efecto pequeño.

En contraste con los rasgos complejos, las características mendelianas sencillas (p. ej., el grupo sanguíneo al que se pertenece) tienen una variación discreta. Esto se puede ilustrar mediante la relación entre el número de genes y la distribución del fenotipo dentro de una población (figura 13.1). La idea de que los efectos de genes múltiples conducen a rasgos distribuidos de manera continua es la base de la genética cuantitativa.

Con un solo par de alelos mendelianos en un locus, donde un alelo es dominante y el otro es recesivo, la distribución del fenotipo en la población contendría dos categorías de fenotipo (AA, Aa, aa; una proporción 2:1). Ahora, imagine que hubiera dos loci, cada uno con dos alelos; esto conduce a las siguientes combinaciones: aabb, AaBB, AaBb, AAbb, AABb. Ahora, la distribución empieza a parecerse a una curva normal. Con seis loci, cada uno con dos alelos, la distribución del fenotipo se asemeja a una distribución normal y con muchos loci se logra una distribución normal. La parte final del presente capítulo examina algunas de las estrategias que se están utilizando para identificar las bases genéticas de estos rasgos poligénicos, un método denominado *loci de rasgos cuantitativos* (QTL; Plomin *et al.*, 2003).

Por lo general, la genética cuantitativa se ocupa de los fenotipos psicológicos que son de naturaleza *poligénica* (que implican varios genes). Para tales rasgos, no es posible rastrear el flujo de la transmisión genética a través de las generaciones (el enfoque de *pedigrí* se utiliza para rasgos mendelianos sencillos; de hecho, este enfoque se utiliza para determinar si el flujo de transmisión se ajusta a los principios mendelianos de la *ley de segregación* y la *ley de distribución independiente*; véase el capítulo 2).

Concepto de heredabilidad (h^2)

La figura 13.2 muestra una desviación de un solo punto a partir de la población. Esto podría deberse a la varianza genética, a la varianza ambiental o, más probablemente, a una combinación de ambas influencias.

La desviación (evaluada por medio de la varianza) es el concepto central de la heredabilidad (h^2). Así, heredabilidad (h^2) = V_A / V_p . V_A es la varianza en el efecto génico (aditivo) y V_p es la varianza en fenotipo.

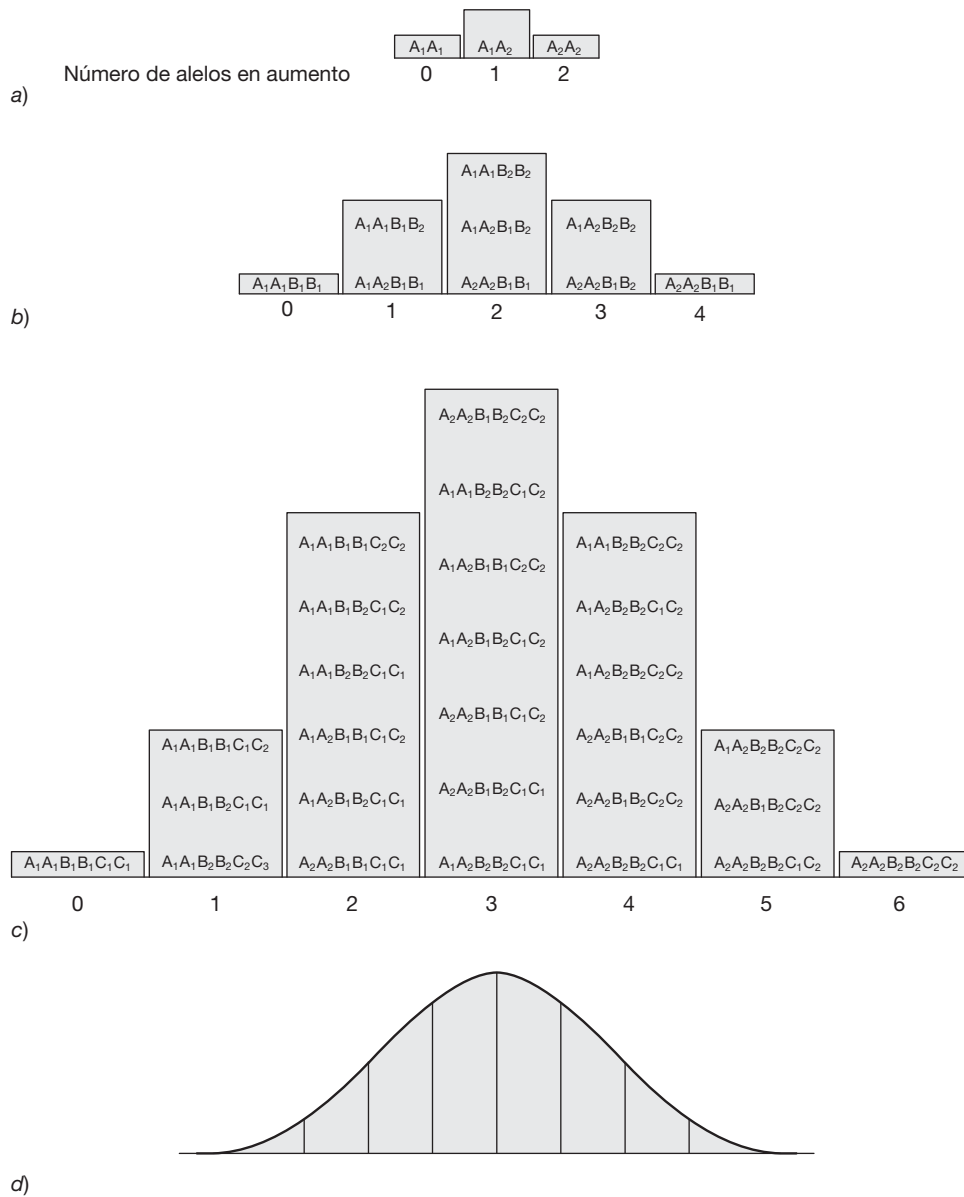


FIGURA 13.1

Distribución del fenotipo de uno a múltiples loci genéticos. Aumentar el número de genes y alelos conduce a una distribución que se aproxima a una curva normal. Suponiendo que existen efectos aditivos y una influencia genética pura, a) un gen con dos alelos produce tres genotipos/fenotipos; b) dos genes con dos alelos, nueve genotipos/fenotipos, y c) tres genes con dos alelos 27 genotipos/fenotipos, momento en el que hay una aproximación a la distribución normal de los fenotipos. La mayoría de los fenotipos psicológicos se ven afectados por múltiples genes que cuentan con más de dos alelos y que tienen una interacción propia con el ambiente. (Fuente: Plomin *et al.*, 2001; utilizado con permiso.)

A fin de calcular la heredabilidad, es necesario estimar V_A . En el caso de los seres humanos, aquí es donde entran los estudios de gemelos y de adopción; en los estudios con animales no humanos, es más provechoso utilizar estudios más poderosos de endogamia, donde el efecto del ambiente se puede controlar de manera estricta, para calcular la heredabilidad.

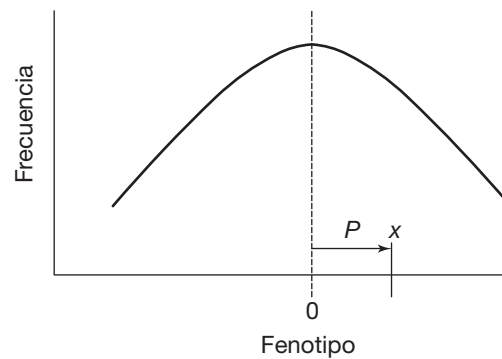


FIGURA 13.2

Desviación del fenotipo a partir de la media de la población. Desviación individual (x) a partir de la media poblacional (estandarizada para obtener una media de 0).

Si se encontrara que la heredabilidad tiene un valor de 1, entonces toda la varianza en el fenotipo sería de naturaleza genética: en otras palabras, todas las diferencias entre personas en cuanto a su fenotipo se podrían explicar con base en diferencias genéticas. Por el contrario, si la heredabilidad fuese de 0, no existiría influencia genética alguna: en otras palabras, todas las diferencias entre las personas en cuanto a su fenotipo no estarían relacionadas con diferencias genéticas.

Al realizar el cálculo de la heredabilidad, se hace la suposición de que los ambientes para esta población son idénticos. Si los miembros de la población experimentan ambientes distintos, el cálculo de la heredabilidad pierde gran parte de su significado; por ejemplo, si algunos padres y sus crías experimentaron ambientes ventajosos (p. ej., una nutrición excelente), pero otras familias cuentan con ambientes menos ventajosos, entonces las comparaciones entre familias y, por lo tanto, la heredabilidad carecerían de significado: esto sería medir efectos ambientales. Como se muestra adelante, ciertos efectos genéticos y características de diseños de gemelos/adopción pueden sesgar este cálculo de heredabilidad (sobreestimar y subestimar la influencia genética).

Magnitud del efecto

Los cálculos de heredabilidad se ocupan no sólo de si la genética influye en la conducta, sino también de qué tanto: es decir, se ocupan de la *magnitud del efecto* de la contribución genética. Es importante que recordemos que las magnitudes del efecto se refieren a las diferencias individuales en la *población*, no a las *personas individuales*. Un sencillo ejemplo debería ser suficiente para ilustrar este punto. Si la PKU (fenilcetonuria) se dejara sin tratamiento, tendría un grave efecto sobre el desarrollo cognoscitivo de los individuos monocigóticos para el alelo recesivo —lo más cercano a una influencia genética del 100 por ciento a la que se podría llegar—. Pero si se llevara a cabo un estudio genético de una población aleatoria, entonces la magnitud del efecto de la PKU (fenilcetonuria) sería muy pequeña, sencillamente porque muy pocos individuos (cerca de 1 de cada 10 000) son homocigóticos para el gen de la PKU (fenilcetonuria). Cuando se trata, la PKU (fenilcetonuria) tiene un efecto aún menor (cerca de cero) sobre la población. Este ejemplo demuestra el cuidado que se debe tener al realizar inferencias a partir de los coeficientes de heredabilidad (es similar a inferir la talla de una persona sólo a partir del conocimiento de su peso, pero no de su estatura; sin la información relativa a la estatura, la información de su peso, aunque sirve de algo, no es de especial utilidad). La heredabi-

lidad es un dato estadístico que describe la contribución de las diferencias genéticas a las diferencias observadas entre los individuos de una población particular en un momento dado, por medio del uso de ciertos métodos. *No* es un valor abstracto verdadero.

Cuando existen influencias tanto genéticas como ambientales, el fenotipo (F, expresado como la desviación a partir de la media de la población) se expresa como la suma de las influencias genotípicas (G) y ambientales (A). Esto es lo que se quiere decir con *partición de la varianza*. Así, $F = G + A$. Éste es el modelo matemático fundamental de la genética cuantitativa.

Lo que no significa la heredabilidad

Gran parte de la controversia que rodea a la genética de la psicología ha sido a causa de la mala comprensión de lo que es el cálculo de la heredabilidad (h^2). Un aspecto importante de la interpretación de las influencias genéticas es la diferencia entre los cálculos *poblacionales* y la expresión de las influencias genéticas en los *individuos*. Si se acepta, por poner el caso, que la inteligencia tiene una heredabilidad del 50 por ciento, ¿qué es lo que significa este cálculo de heredabilidad? Se podría inferir que, a nivel poblacional (en la población estudiada), en promedio, el 50 por ciento de la varianza para esta característica se atribuye a factores genéticos (no ambientales) y que, en promedio, 50 por ciento se puede atribuir a factores no genéticos (ambientales). Sin embargo, ¿qué significan estos datos en cuanto a la influencia genética y ambiental del *individuo*? En principio, las influencias genéticas del individuo pueden variar de 0 a 100 por ciento. Las estadísticas poblacionales se refieren a las poblaciones, no a los individuos específicos dentro de las mismas.

Así, los cálculos de heredabilidad se refieren a las influencias genéticas y ambientales sobre un *rasgo específico* en una *población dada* en un *momento determinado* de análisis: no se refiere al descubrimiento de la contribución genética a un rasgo en particular. Los valores paramétricos para los factores genéticos y ambientales que operan dentro de una población dada en un momento determinado pueden tener una gran influencia sobre los cálculos de heredabilidad (p. ej., como en el caso de la PKU, fenilcetonuria): heredabilidad no implica inevitabilidad. Cuanto más eficaces sean las intervenciones ambientales, menor importancia parecerán tener los factores genéticos, a pesar de que no haya cambiado el ADN real.

Ahora bien, si se encuentra una contribución genética a las variaciones en un rasgo *dentro* de una población, entonces podría parecer legítimo inferir que cualquier diferencia *entre* poblaciones también debe tener una base genética: tal inferencia a partir de una genética cuantitativa sería errónea; el que las diferencias entre poblaciones *puedan* ser genéticas no es algo que pueda responder la genética cuantitativa. Los estimados de heredabilidad dentro de las poblaciones no dicen nada en lo absoluto acerca de las diferencias genéticas *entre* poblaciones —y esto sigue siendo cierto *incluso* si se calcula que la heredabilidad es idéntica en ambos grupos—. La investigación de las bases genéticas de las diferencias entre poblaciones debe depender, en última instancia, de un enfoque de genética molecular y de la comprensión de la interacción entre los genes y los ambientes (Plomin, 1994).

Efectos génicos

Antes de discutir las herramientas habituales de la genética cuantitativa (es decir, estudios de familias, gemelos y adopción), es necesario tomar en cuenta algunas de las diferentes formas que pueden asumir los efectos génicos. Estas formas distintas tienen un



¿Por qué existen tantos malos entendidos en cuanto al significado de la heredabilidad?

impacto sobre la manera en que se interpretan los cálculos de heredabilidad; así también, demuestran la naturaleza compleja de los efectos génicos.

En primer lugar, los genes específicos tienen efectos diferentes, donde algunos de los efectos son pequeños y otros mucho mayores: ésta es la *magnitud del efecto* del gen. Segundo, los efectos génicos pueden ser independientes o dependientes de otros genes. La fórmula de heredabilidad que se proporcionó antes se refiere a los efectos génicos *aditivos*: tales efectos génicos son independientes unos de otros y cada gen aditivo añade su contribución de manera franca. En contraste, los efectos *no aditivos* se refieren a los efectos génicos que dependen de otros genes, ya sea en el mismo locus (es decir, *dominancia*) o en otros loci (es decir, *epistasis*, refiriéndose a la interacción o configuración de genes que van juntos para producir un fenotipo único; es posible que estos efectos no ocurran dentro de una misma familia; véase adelante) (Sherman *et al.*, 1997; de nuevo, véase adelante). Los alelos pueden tener efectos aditivos y no aditivos. Como se discute adelante, los efectos no aditivos complican el cálculo de la heredabilidad. También hay evidencia de que el efecto de un gen puede depender de si se hereda del padre o de la madre, un fenómeno denominado *impronta* (véase el capítulo 2).

Diseños de estudio

Ahora pongamos a funcionar los conceptos de varianza, distribuciones continuas y heredabilidad dentro de las tres metodologías principales que se emplean en la genética cuantitativa: estudios de familias, gemelos y adopción. Los estudios de familias se basan en la observación; los estudios con gemelos pueden considerarse como experimentos de la naturaleza y los estudios de adopción como experimentos de la crianza; los últimos dos tipos de estudios pueden utilizarse para explorar la sutil interacción de las influencias tanto genéticas como ambientales.

Estudios de familias

Los hijos comparten el 50 por ciento de sus genes con cada progenitor. Las influencias genéticas heredables deben ocurrir en las familias; aunque, por supuesto, no todas las influencias genéticas (p. ej., mutaciones) ocurren en las familias. Por tanto, el primer diseño evidente de investigación es rastrear la transmisión del fenotipo (p. ej., esquizofrenia) a lo largo de varias generaciones de una misma familia; en ocasiones, a estas familias se les conoce como “pedigrís”. El patrón de herencia preciso proporciona claves importantes en cuanto a la naturaleza de la transmisión genética. Para ciertas enfermedades (p. ej., enfermedad de Huntington), existe un sencillo patrón mendeliano de dominancia, donde, en promedio, el 50 por ciento de las crías se ve afectado (véase el capítulo 2). Con un número suficiente de generaciones, este patrón debería esclarecerse. No obstante, en el caso de trastornos más complejos que contienen muchos genes contribuyentes (enfermedades poligénicas) y que pueden no tener una penetrancia completa o que posiblemente exhiban interacciones complejas gen-gen y gen-ambiente, existe la posibilidad de que los estudios de familias no revelen claramente el patrón de herencia preciso, pero, como mínimo, pueden demostrar que el patrón no es mendeliano.

Estudios con gemelos

Los estudios con gemelos comparan las semejanzas en la varianza de los fenotipos dentro de pares de gemelos MC (genomas idénticos) y gemelos DC (quienes comparten, en promedio, 50 por ciento de las variaciones en sus genomas). La lógica básica de los

estudios con gemelos plantea que, si las diferencias genéticas son importantes para un rasgo, entonces los individuos genéticamente idénticos (MC) deben ser más similares en cuanto a dicho rasgo que los individuos genéticamente emparentados (DC). De manera típica, los estudios de gemelos utilizan pares DC (que no necesariamente tendrán el mismo género) del mismo sexo porque se comparan mejor contra los pares MC (que siempre serán del mismo género).

Los estudios con gemelos se basan en dos suposiciones: *a*) si los gemelos DC son genéticamente distintos pero experimentan el mismo ambiente, entonces cualquier diferencia que exista entre ellos se puede atribuir a factores genéticos; y *b*) si los gemelos MC tienen genes idénticos, entonces cualquier diferencia que haya entre ellos debe deberse a factores ambientales (figura 13.3). Utilizando las diferencias entre MC y DC (varianza), la investigación genética cuantitativa divide la varianza en fuentes de influencia genética y ambiental. Las diferencias en las correlaciones MC y DC se multiplican por 2 para arrojar un cálculo de heredabilidad: es decir, $(r_{MC} - r_{DC}) \times 2 = h^2$. (En el caso de los familiares genéticos en primer grado, su correlación refleja la mitad del efecto génico porque son 50 por ciento similares en sentido genético; por tanto, si la heredabilidad es de 100 por ciento, la correlación es 0.50: ésta es la razón por la que la diferencia MC-DC se multiplica por 2.) El peso es un buen ejemplo del cálculo de la heredabilidad: $r_{MC} = 0.80$, $r_{DC} = 0.43$) $\times 2 = 74$ por ciento.

Aquí se debería señalar que las correlaciones entre gemelos MC reflejan toda la varianza genética, independientemente de la forma que tomen los efectos génicos (es decir, aditivos y no aditivos); pero las correlaciones entre gemelos DC reflejan sólo una

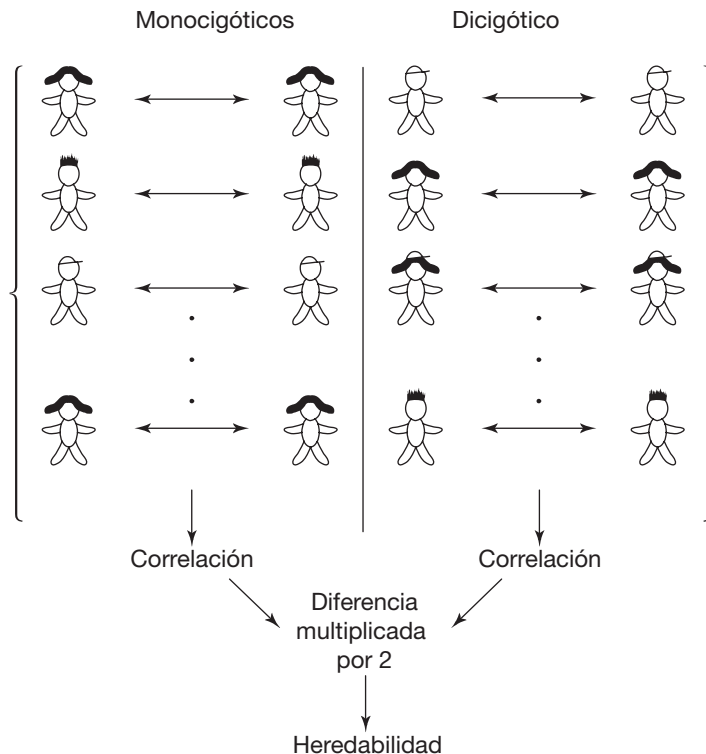


FIGURA 13.3

El método de estudio de gemelos compara a los gemelos monocigóticos (MC, idénticos) y dicigóticos (DC, fraternos) del mismo sexo en cuanto a variables de interés mediante el cómputo de correlaciones separadas para los grupos MC y DC, para después multiplicar la diferencia en correlaciones a fin de proporcionar una sencilla medida de heredabilidad.

mitad de la varianza genética *aditiva*, junto con una porción más pequeña de los componentes no aditivos. Cuando los efectos no aditivos son mínimos, sencillamente duplicar la diferencia entre las correlaciones entre gemelos MC y DC proporciona un cálculo aproximado de heredabilidad. Sin embargo, si los efectos no aditivos son sustanciales, esta comparación sobreestima la influencia genética (Sherman *et al.*, 1997).

Estudios de adopción

Una semejanza en la variación fenotípica puede deberse a los genes o al ambiente. La manera más directa de desenmarañar estas fuentes de influencia es la adopción, que crea pares de individuos genéticamente emparentados que no comparten un mismo ambiente familiar. La adopción también crea miembros de una familia que comparten el ambiente familiar pero que no están genéticamente emparentados: su semejanza en varianza fenotípica ofrece un cálculo de la proporción entre el ambiente familiar y el parecido familiar. El método de adopción también permite el estudio de hermanos “genéticos” y hermanos “ambientales” (figura 13.4).

El método de adopción separa a las influencias genéticas y ambientales: cuando los progenitores biológicos entregan a sus hijos para adopción al momento de su nacimiento, cualquier semejanza en la variación fenotípica entre los progenitores y sus hijos entregados en adopción se puede atribuir a una herencia compartida, no a un ambiente compartido (suponiendo que no existe una colocación selectiva; véase adelante). Además, cualquier semejanza en la varianza fenotípica entre los padres adoptivos y sus hijos adoptados se puede atribuir al ambiente compartido, no a la herencia compartida.

Los diseños de adopción tienen diversas variaciones, pero todos consisten en la evaluación de las influencias genéticas en familiares alejados por la adopción, incluyendo: *a)* progenitores biológicos y sus hijos entregados en adopción; *b)* padres adoptivos e hijos adoptados, y *c)* gemelos separados al inicio de su vida. Las influencias ambientales se evalúan mediante el cálculo de la semejanza de la varianza fenotípica de individuos no

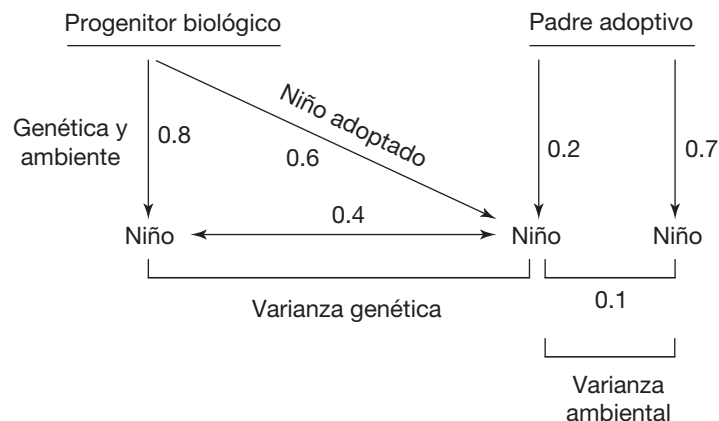


FIGURA 13.4

Fundamentos de los estudios de adopción. Los estudios de adopción, que tienen una variedad de diseños, ofrecen la oportunidad de desenmarañar las influencias genéticas y ambientales al comparar los coeficientes de correlación de niños y padres biológicos/adoptivos. La adopción crea miembros de la familia que comparten el mismo ambiente pero que no están emparentados genéticamente: su similitud en varianza de fenotipo proporciona un cálculo de la influencia del ambiente familiar. El análisis estadístico multivariable descompone la varianza en fuentes de influencia genética y no genética (ambiental) y a la varianza ambiental en varianza compartida (en común) y no compartida (única).

emparentados que viven juntos (p. ej., niños genéticamente no emparentados que viven en una misma familia). Es posible llevar a cabo un análisis simultáneo de las relaciones familiares genéticas y no genéticas utilizando modelos de ecuaciones estructurales, que permiten que se sometan a prueba diversos modelos de transmisión genética y ambiental. Los diseños de adopción también pueden arrojar información relacionada con la influencia de fuerzas ambientales específicas (p. ej., trauma temprano) sin que ésta se vea alterada por la herencia.

Expresado en otros términos, los estudios de adopción examinan las semejanzas y diferencias en la varianza fenotípica entre gemelos MC criados en ambientes iguales y distintos; no obstante, la lógica de este método no se limita a los gemelos MC (también se pueden utilizar gemelos DC y hermanos con distintos grados de parentesco, p. ej., medios hermanos). Las semejanzas fenotípicas, a pesar de la crianza en ambientes distintos, sugieren la acción de factores genéticos; en contraste, las diferencias en fenotipo, a pesar de tener genes idénticos, sugiere la acción de factores ambientales. Las semejanzas fenotípicas entre individuos no genéticamente emparentados criados juntos deben ser ambientales.

La mayoría de los rasgos psicológicos que se toman en cuenta en los estudios de adopción exhiben una contribución genética significativa. Por ejemplo, en el caso de la capacidad cognoscitiva, existe una contribución de varianza genética y ambiental. Los padres e hijos genéticos y sus hermanos genéticos se asemejan entre sí en forma significativa incluso cuando se les adopta por separado y no comparten un mismo ambiente familiar; esto es igual de cierto en el caso de rasgos psicológicos, como capacidad cognoscitiva, como lo es para las características físicas, tales como el peso. Por ejemplo, el riesgo de esquizofrenia es igual de elevado para los hijos de padres esquizofrénicos sea que los críen sus padres biológicos o que se les entregue en adopción a su nacimiento (véase el capítulo 16).

Otros tipos de estudios de familias

Las tendencias sociales cambiantes han permitido que se lleven a cabo nuevos tipos de estudios de familias (p. ej., familias creadas como resultado del divorcio y segundas nupcias). De manera típica, los medios hermanos se presentan en este tipo de familia porque la mujer trae a algún hijo de su matrimonio anterior a su nuevo matrimonio y después tiene un nuevo hijo o hija con su nuevo esposo. Estos niños sólo tienen un progenitor en común y comparten sólo el 25 por ciento de variación genética. Estos medios hermanos se pueden comparar con hermanos carnales criados en segundas familias para evaluar las influencias genéticas. Una prueba útil de si las segundas familias difieren de familias nunca divorciadas es la comparación entre hermanos carnales en los dos tipos de familias. Como es inmediatamente evidente, existen muchos problemas con estos tipos de estudios, pero los grandes tamaños de muestra y sofisticados diseños de investigación pueden revelar información importante acerca de las contribuciones genéticas y ambientales al desarrollo infantil.

Problemas de interpretación

A menudo, se expresan dudas acerca de la eficacia de los estudios de adopción y con gemelos para el cálculo correcto de la influencia de los factores genéticos sobre los fenotipos psicológicos. Las suposiciones del método con gemelos son: *a*) influencias ambientales compartidas iguales para ambos tipos de gemelos, y *b*) poco o ningún apareamiento preferencial (es decir, apareamiento basado en una semejanza por encima del azar en diferencias genéticas). Sin embargo, la “suposición” del apareamiento preferencial es

más una cuestión empírica que se puede tomar en cuenta en los análisis de gemelos y que, en todo caso, sólo sirve para subestimar la heredabilidad.

¿Los gemelos MC y DC tienen ambientes familiares iguales? Específicamente, ¿se trata de manera más semejante a los hermanos MC que a los niños DC? De ser así, entonces existe una tendencia a *sobreestimar* los efectos genéticos. A menudo, a los gemelos MC se les viste del mismo modo y se les expone a los mismos ambientes; así también, es probable que la reacción de la gente a los gemelos MC sea más similar que a los gemelos DC, quienes no se parecen tanto entre sí como los gemelos MC. En ocasiones, los gemelos MC informan de un “vínculo especial” que les permite predecir las acciones de su gemelo: muy aparte de los genes, esto es comprensible si se les ha expuesto a experiencias de aprendizaje similares. Estos efectos son una forma de *correlación genes-ambiente*: que los genes conducen a la exposición a factores ambientales semejantes (Rowe, 2003). De nuevo, ésta es una cuestión empírica que se puede tomar en consideración en los análisis genéticos.

Para ciertos fenotipos psicológicos (p. ej., inteligencia y actitudes sociales) es posible que haya un apareamiento preferencial sustancial (Sherman et al., 1997). Por lo tanto, duplicar la diferencia entre las correlaciones de gemelos MC y DC (ver antes) *subestimaría* la influencia genética. Otros efectos podrían reducir la influencia de los genes e inflar el cálculo del ambiente. Por ejemplo, los gemelos MC muestran mayores diferencias en peso al nacer que los gemelos fraternos y, por ende, es posible que tengan ambientes prenatales distintos (estas diferencias tal vez se deban a una competencia prenatal).

En el caso de los estudios de adopción, ¿las familias adoptivas tienen ambientes similares a los de las familias no adoptivas? Éste es el problema de la *colocación selectiva*. Claramente, las parejas sin hijos tienen dificultades para adoptar y, por lo general, los niños adoptivos (por lo menos en el caso de los bebés) van a hogares relativamente acomodados con padres adoptivos altamente motivados que quieren hacer lo mejor que puedan por su nuevo bebé. Así también, si los bebés inteligentes son adoptados por familias inteligentes (es decir, la colocación selectiva equipara a los padres biológicos y a los adoptivos), entonces las influencias genéticas podrían inflar la correlación entre los padres adoptivos y sus hijos adoptados. En la actualidad, hay muchas menos adopciones tradicionales de bebés pequeños de las que había en el pasado (debido a la anticoncepción, aborto y actitudes sociales más liberales hacia los nacimientos fuera del matrimonio). A causa de ello, hay menos oportunidades para estudios de adopción; por tanto, es más difícil replicar y ampliar hallazgos anteriores.

Los proponentes del enfoque genético (p. ej., Plomin et al., 2003) estarían de acuerdo con algunas de estas críticas a los estudios con gemelos y de adopción, pero también añadirían que la respuesta no es abandonar uno de los procedimientos analíticos más poderosos en las ciencias conductuales, sino más bien mejorar y refinar las metodologías existentes (como se discute adelante, la genética cualitativa responde a estas críticas desde el punto de vista de las diferencias en secuencias de ADN).

Aplicaciones en psiquiatría

La genética cuantitativa sigue representando un papel importante dentro de la psiquiatría. En el caso de los trastornos psiquiátricos, se observan elevados niveles de comorbilidad de manera consistente, lo cual sugiere que los muchos factores de riesgo para la psicopatología no son específicos del trastorno. De hecho, se piensa que el amplio rango de trastornos psiquiátricos comunes puede explicarse a partir de un número más pequeño de factores subyacentes (veremos un ejemplo específico de este proceso cuando examinemos los trastornos de ansiedad en el capítulo 15 y sus factores subyacentes en el capítulo 17). Kendler y colaboradores (2003) sometieron a prueba la hipótesis

de que este patrón de comorbilidad se podía explicar mediante dos grupos amplios de trastornos “internalizantes” y “externalizantes”. Se evaluó a 5 600 pares de gemelos con diagnósticos vitales de un número de síndromes psiquiátricos y se empleó un análisis estadístico multivariable —que permite que se analicen diversas variables de modo simultáneo— para examinar distintos modelos estadísticos de los datos.

La primera etapa del análisis ajustó modelos a siete síndromes: depresión mayor, trastorno de ansiedad generalizada (TAG), fobia, dependencia del alcohol, abuso/dependencia de las drogas, conducta antisocial adulta y trastorno de conducta (para una descripción de la depresión y de los trastornos de ansiedad/fobia, véanse los capítulos 14 y 15). Se identificaron dos factores subyacentes: el primer factor (“externalizante”) incluía dependencia del alcohol, abuso/dependencia de las drogas, conducta antisocial adulta y trastorno de conducta; el segundo factor (“internalizante”) incluyó depresión mayor, TAG y fobia. Dentro del segundo factor internalizante, la depresión y el TAG obtuvieron cargas para un factor separado de la fobia animal y situacional (para las bases neurofisiológicas de esta distinción, véase el capítulo 17).

Los autores informaron que la estructura subyacente de los factores de riesgo genéticos y ambientales para los trastornos psiquiátricos comunes y de abuso de drogas era muy similar para mujeres y varones, que el riesgo genético predispone a dos grupos amplios de trastornos internalizantes y externalizantes y que dos factores genéticos predisponen a la ansiedad y a la fobia (temor). Los trastornos de uso de sustancias tienen riesgos genéticos específicos al trastorno. Al menos para un grupo de trastornos externalizantes, un ambiente compartido (p. ej., alteraciones familiares y monitoreo parental deficiente) también es importante. Dentro de los grupos de síndromes, las experiencias ambientales únicas (no compartidas) ayudan a explicar el desarrollo de los trastornos específicos en individuos vulnerables. Así pues, existe una predisposición genética subyacente que se puede clasificar según dos factores principales (internalizante y externalizante) y esta predisposición genética conduce a un trastorno específico dependiendo de la exposición ambiental única.

El estudio de Kendler y colaboradores (2003) es invaluable al revelar las semejanzas y diferencias entre los trastornos psiquiátricos, así como en la identificación de factores de riesgo genéticos y ambientales. Sería difícil obtener estos conocimientos por cualquier otro medio que no fuera el análisis genético cuantitativo. Este tipo de enfoque también es importante porque muestra que muchos fenotipos aparentemente dispares pueden mostrar una base causal en común y que la clasificación de los trastornos psiquiátricos puede basarse en un sistema racional de conocimientos más que en la presentación de signos y síntomas.



¿Pueden responderse *todas* las preguntas relacionadas con la heredabilidad por medio de un diseño cuantitativo adecuadamente poderoso?

Cuestiones teóricas de los efectos génicos

Al considerar los efectos génicos, existen varias cuestiones importantes.

Influencias genéticas sobre los fenotipos conductuales “río abajo”

Plomin, Owen y McGuffin (1994) presentaron las heredabilidades para un número de trastornos conductuales y las compararon con aquellas de algunos principales trastornos médicos. Es interesante que los trastornos conductuales sean más consistentemente heredables, lo que pone en tela de juicio la suposición de que los trastornos médicos son de origen predominantemente genético, mientras que los trastornos conductuales son de origen principalmente ambiental. Si se piensa en esta cuestión durante un momento, la

elevada heredabilidad que se observa en los complejos rasgos psicológicos no es sorprendente. Muchos rasgos conductuales que se encuentran “río abajo” (es decir, aquellos que se encuentran en un punto muy lejano de una cadena causal) recogen un gran número de influencias (tanto genéticas como ambientales) antes de que se exprese el rasgo final.

Epistasis: interacciones gen-gen

La primera complicación se relaciona con la interdependencia entre los efectos génicos; es decir, las *interacciones epistáticas* (Grigorenko, 2003; véase Lykken, 1982). Estos efectos no son aditivos, sino interactivos: la expresión del gen depende de la expresión de otro gen (figura 13.5). Estos efectos se ocasionan a partir de la interacción de genes en loci diferentes: es decir, de la combinación particular (configuración) de los genes. Estos efectos no se heredan de padres a crías. Complican el descubrimiento de las influencias genéticas y confunden el patrón de transmisión. A través de la reproducción, que implica la selección y recombinación de genes, estos efectos pueden desaparecer.

La epistasis puede explicar la razón por la que ciertas características de influencia genética no siempre parecen ocurrir en las familias: los alelos separados que se combinan para producir este efecto sí se transmiten en la familia, pero no así sus efectos interactivos (fenotipos). Aún hay tanto que se desconoce acerca de la genética de los rasgos psicológicos complejos que esta *interacción* genética representa un grave problema en el desenmarañamiento de las bases genómicas de los rasgos psicológicos: los estudios genéticos apenas están empezando a ocuparse de este efecto.

Tomemos un ejemplo hipotético de epistasis y pensemos en sus efectos sobre algún fenotipo. Si los individuos con los alelos A_1B_2 muestran una mayor desviación a partir de la media poblacional que las desviaciones promedio combinadas (aditivas) de A_1 y B_2 , entonces esta desviación adicional es *epistática*. Si los loci de A y B no están ligados, el efecto epistático adicional no se heredará a generaciones futuras; pero si ambos loci están ligados, el efecto epistático se heredará con una probabilidad igual a 1 menos la tasa de recombinación entre los loci. Por lo general, en la genética es conveniente (y justificable) asumir que existen efectos *aditivos*.

Sin embargo, se debe decir que la evidencia a favor de la epistasis es débil y se trata más de una posibilidad teórica que de un hecho comprobado. Por ejemplo, debería es-

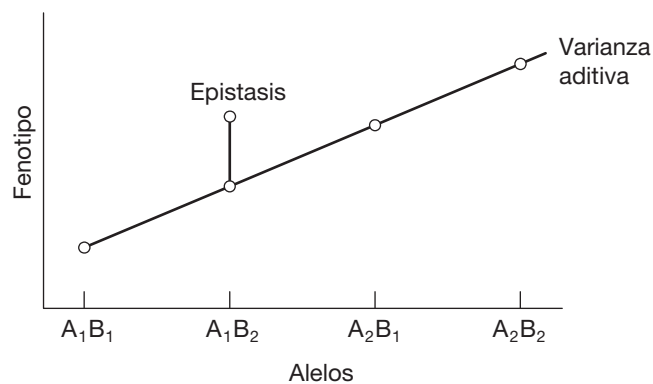


FIGURA 13.5

La epistasis se evidencia cuando la combinación de dos o más alelos (A_1B_2) contribuye más al fenotipo que la simple adición de los alelos considerados en forma separada. En otras palabras, los efectos de los alelos son múltiples en esta combinación específica (o configuración).

perarse que las correlaciones de gemelos MC fueran más del doble que las correlaciones de gemelos DC debido a los efectos adicionales gen-gen, pero esto no se encuentra con frecuencia. Los modelos de efectos aditivos se desempeñan bien en la explicación de los patrones de correlaciones MC y DC que se han encontrado.⁵

Correlaciones gen-ambiente

Pueden surgir efectos adicionales a causa de la interacción genes-ambiente: es decir, cuando un mismo gen produce fenotipos diferentes en ambientes distintos (Rowe, 2003). Otro tipo de efecto es la correlación gen-ambiente: esto es, cuando ciertos genes se encuentran por encima del azar en ambientes particulares.⁶ Por medio de metodologías estadísticas, un hallazgo de $r_{MC} > 2r_{DC}$ sugeriría que las fuentes de influencia sobre el fenotipo son más que efectos génicos aditivos.

Una vez más, las interacciones gen-ambiente nos recuerdan que pensar en términos de naturaleza *vs.* crianza, en lugar de naturaleza *y* crianza, no nos ayuda a comprender la interacción entre ambos tipos de factores implicados en todo rasgo psicológico complejo: las influencias genéticas no pueden existir sin el ambiente y no puede haber ambiente sin genes. Tratar de entender la manera en que interactúan los genes y el ambiente para producir el cerebro humano, así como sus salidas de información (colectivamente llamada mente) es la manera científicamente viable para lograr el avance de la ciencia psicológica.

Fenotipos: genes y ambiente

La etología animal hizo una distinción entre conducta instintiva y conducta aprendida: se pensaba que la conducta de los animales inferiores era más bien instintiva y, por tanto, más bajo control genético; y que la conducta de los seres humanos era más bien aprendida y, por tanto, más bajo un control ambiental (la adopción exagerada de esta última suposición condujo al conductismo de J. B. Watson). En la actualidad, esta distinción parece tanto artificial como engañosa. Por ejemplo, las aves cantoras están genéticamente programadas para ciertos cantos en particular, pero estos cantos no aparecen o se retrasan en la ausencia de una exposición ambiental al canto de sus conespecíficos. El lenguaje en el ser humano parece ser análogo al canto de las aves: el ambiente verbal al que se expone al individuo durante su infancia determina su conducta verbal (es decir, idioma, dialecto, acento, etc.). Sería descabellado pensar que existen genes específicos para inglés, ruso, etc., como también sería descabellado pensar que los seres humanos pudieran aprender un lenguaje sin un *hardware* cerebral de origen genético (aunque todavía se debate el *grado* de influencia que ejercen los genes sobre la competencia y desempeño lingüísticos). Así, los factores genéticos y ambientales van de la mano en la construcción de los fenotipos psicológicos.

Por lo general, las variables ambientales son esenciales para la expresión de susceptibilidades genéticas. Por ejemplo, es posible que los eventos vitales desdichados potencien la susceptibilidad (genética) a la depresión. En este caso, se podría esperar que la expresión de la depresión fuera mayor en aquellos con una susceptibilidad genética que en aquellos que en realidad han experimentado algún evento vital desdichado de manera reciente (p. ej., enfermedad grave, muerte de algún familiar cercano, desempleo, etc.). Éste es un ejemplo de la interacción gen-ambiente. Esta forma de interacción modifica nuestra definición anterior de los factores que contribuyen al fenotipo (F):

$$F = G + A + (G \times A) + e$$



PREGÚNTESE

¿La complejidad de los efectos genéticos y ambientales limita el valor del enfoque reduccionista en la psicología?

Como antes, G es la varianza genética, A la varianza ambiental y $(G \times A)$ es la interacción entre las influencias genéticas y ambientales que son independientes de los efectos principales de G (e es el error asociado con la medición, es decir, otras fuentes de influencia sobre el fenotipo que aún no se han medido).

Medición del ambiente

Hasta este momento, nuestra discusión se ha centrado en la descripción y cálculo de los efectos genéticos sobre la varianza en el fenotipo. Ahora dirijamos nuestra atención a la descripción del ambiente. Si se detecta una influencia genética sobre un fenotipo, será evidente que tal efecto debe ser el resultado de al menos un gen pero, si se detecta un efecto ambiental, no se puede suponer nada acerca del mecanismo subyacente. La genética cuantitativa puede investigar las influencias ambientales de dos maneras. Los estudios con gemelos y de adopción permiten que las influencias ambientales se dividan en aquellas que se *comparten* con los familiares (p. ej., aquellas que hacen que los familiares se parezcan entre sí) y aquellas que son *no compartidas* (es decir, aquellas que hacen que los miembros de la familia sean diferentes unos de otros). Plomin (1994) y Plomin, Asbury y Dunn (2001) realizaron una reseña de la literatura acerca de los ambientes compartidos y no compartidos.

La genética cuantitativa ofrece una metodología para examinar la influencia de los ambientes compartidos y no compartidos (relaciones familiares, relaciones con pares, nivel socioeconómico). El *ambiente compartido* consiste en aquellos ambientes compartidos por los hermanos dentro de una familia (p. ej., valores familiares, prácticas de crianza infantil); el *ambiente no compartido* se refiere a aquellos ambientes no compartidos por los hermanos dentro de una familia (p. ej., trato diferente entre hermanos a causa de su orden de nacimiento, sexo, eventos vitales, influencias externas a la familia). Uno de los hallazgos más notables que surgieron de la investigación genética cuantitativa es que los efectos ambientales compartidos distan mucho de ser tan importantes como los efectos ambientales no compartidos: es decir, las experiencias que son únicas para la cría dentro y fuera de la familia parecen ser mucho más importantes que las experiencias ambientales compartidas. Este hallazgo explica la razón por la que los hijos de una misma familia son tan distintos.

Dos de los hallazgos más importantes son: *a*) en oposición a la mayoría de las teorías de socialización temprana propuestas por la psicología del desarrollo, las influencias ambientales no compartidas hacen que los niños que se crían en una misma familia sean tan distintos como niños que crecen en familias diferentes, y *b*) la *naturaleza de la crianza* es pertinente en cuanto a que los factores genéticos influyen en la manera en que se experimentan los ambientes (Plomin, 1994).

En los diseños de investigación ambiental, el fenotipo (“conducta”) es una medida del ambiente (p. ej., percepción de las relaciones con los pares): si los ambientes son independientes de los genes de los individuos, esta estrategia de investigación es defectuosa. La investigación genética cuantitativa muestra que la varianza (es decir, las diferencias individuales) se puede atribuir a varias fuentes de influencia: *a*) genética (aprox. 40%), *b*) ambientes únicos no compartidos (aprox. 35%), *c*) ambientes compartidos (aprox. 5%), y error de medición (aprox. 20%). Además, la varianza de los ambientes no compartidos en sí tiene un origen parcialmente genético (Plomin, 1994): nuestra elección, modificación e interpretación de nuestros ambientes se encuentra parcialmente bajo una influencia genética (figura 13.6).

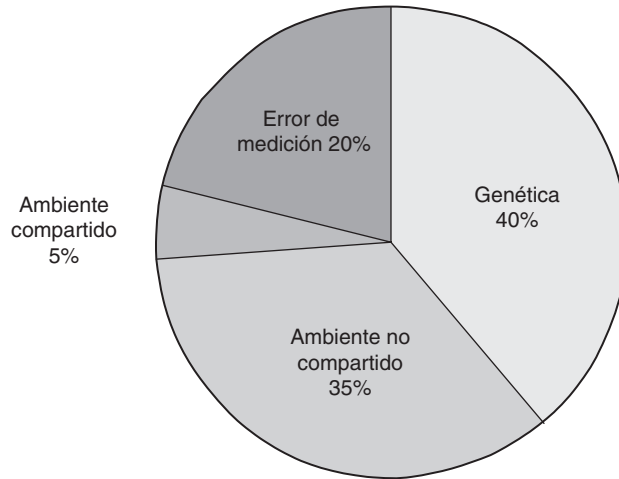


FIGURA 13.6

Ambientes compartidos y no compartidos. Las investigaciones cuantitativas revelan el siguiente estimado general de las influencias genéticas y ambientales sobre las mediciones de las diferencias individuales: a) genética (aprox. 40%), b) ambientes únicos no compartidos (aprox. 35%), c) ambientes compartidos (aprox. 5%) y error de medición (aprox. 20%).

Para resumir la presente sección, la genética cuantitativa es importante en tanto que muestra la contribución genética a un fenotipo psicológico, y también se puede utilizar para calcular la influencia de distintos tipos de ambientes (p. ej., ambientes compartidos y no compartidos). Como ya se señaló, calcular los efectos génicos no carece de problemas y, en el caso de la interpretación de estudios con gemelos y de adopción, así como de otros tipos de estudios de las familias, es importante tomar en cuenta un número de salvedades. No obstante, los estudios de genética cuantitativa ofrecen información acerca de las influencias causales de los fenotipos psicológicos que sencillamente no se encuentran disponibles en otras áreas de la psicología. Además, este enfoque ha revelado hallazgos sorprendentes, principalmente la influencia del ambiente no compartido en el desarrollo y la importancia relativa de las influencias genéticas a lo largo del ciclo vital. Las teorías del desarrollo humano se han visto obligadas a cambiar como resultado directo de estos datos de la genética cuantitativa.



¿Los diseños genéticos pueden detectar todas las fuentes importantes de variación dentro del ambiente?

Genética cualitativa (molecular)

La genética cuantitativa puede calcular la contribución genética al fenotipo psicológico, pero no nos dice nada acerca de la naturaleza *biológica* de los genes involucrados. Para obtener esta información, es necesario acudir a la genética cualitativa y al genoma humano. La investigación genética moderna en las ciencias conductuales comprende una mezcla de estrategias cuantitativas y cualitativas. En la siguiente sección se revisan estas estrategias conjuntas, pero primero es importante comprender la lógica básica y los procedimientos de la genética cualitativa o molecular. Para una excelente introducción a las aplicaciones de la genómica en la biología humana, incluyendo las tecnologías genéticas moleculares, véase Primrose y Twyman (2004). Esta sección se inicia con información antecedente acerca del genoma humano.

Genomas: ¿el tamaño importa?

Antes de la publicación del anteproyecto de la secuencia del genoma humano, se pensaba que éste contenía tantos como 100 000 genes. La publicación del anteproyecto fue toda una sorpresa al estimarse sólo unos 35 000 genes.⁷ Ésta es una cifra sorprendente si se ve a la luz del número de genes de animales y plantas más humildes: la planta de mostaza tiene 27 000; el gusano nematodo, 20 000; ¡y *Drosophila*, 14 000! De hecho, incluso es posible que el cálculo de 35 000 genes sea una exageración porque, a lo largo de la evolución, ciertos genes han producido conjuntos de genes relacionados, lo que resulta en grupos de genes similares con sutiles diferencias entre funciones (estas *familias de genes* surgen durante la producción de los gametos, en el momento en que se duplica un trozo dentro del cromosoma, lo que lleva a dos copias de un mismo gen). Estos datos indican que no hay una buena correlación entre el número de genes que posee una especie y su complejidad.

No obstante, sí existe una correlación entre la magnitud del genoma (incluyendo genes no codificantes y reguladores; véase adelante) y la complejidad del fenotipo. El genoma humano es más de 30 veces más grande que el de un gusano, pero el número de genes no llega ni siquiera a duplicar la cantidad de genes que tiene dicho gusano. La acumulación de ADN “basura” durante la evolución es el resultado de que la selección natural no opere sobre estas secuencias no codificantes de ADN; es posible que este ADN sea egoísta en el sentido que se describe en el capítulo 2, aprovechándose de los genes funcionales que construyen una forma de vida viable (máquina de replicación de genes). Como en el caso de la basura doméstica, la basura de ADN tiende a aumentar, no a disminuir (Watson, 2003). Pero, como se señaló antes, es posible que este supuesto ADN basura tenga un papel que representar en el caso de los seres humanos, en especial en las diferencias individuales.

Genes reguladores: complejidad funcional

Ya se ha señalado que el número de genes parece no ser vital a la complejidad del fenotipo. Pues entonces, ¿qué es lo que explica esta complejidad? ¿Cómo es que difieren los ratones y los hombres (y las mujeres)? La complejidad del fenotipo es el resultado de la *complejidad funcional* de los genes, que es mayor en el ser humano que en otros animales: los genes *reguladores* son los responsables de prender y apagar otros genes. Los genes reguladores flanquean las secuencias codificantes de proteínas y polipéptidos de ADN (genes) y actúan mediante la coordinación de la actividad de la producción de proteínas. Además, un gen dado puede producir diferentes proteínas, ya sea porque existen distintos exones (secuencias codificantes) que se juntan para crear proteínas ligeramente diferentes, o porque se realizan cambios bioquímicos en las proteínas después de producidas.

Molécula del ADN

En el capítulo 2 se delineó la estructura y unidades básicas de la molécula del ADN. Para resumir, consiste en una secuencia de unidades denominadas *nucleótidos*, que se componen de un grupo fosfato y azúcar que tiene una *base* adherida. Los grupos azúcar fosfato alternantes de los nucleótidos sucesivos forman el esqueleto de la molécula de ADN; fue la estructura de este esqueleto la que revelaron las imágenes de difracción de rayos X de Rosalind Franklin y que les dio a Watson y Crick (1953) la clave de la naturaleza de hélice del esqueleto. La molécula completa de ADN consiste en dos hebras complementarias apareadas (la doble hélice), cada una compuesta de secuencias de nucleótidos; los

nucleótidos de las hebras opuestas están enlazados entre sí; son estos enlaces los que se denominan con las letras GACT y que forman el plano de la vida.⁸

El ADN tiene una longitud de cerca de 3 000 millones de bases, pero la mayoría de estas son “basura” en cuanto a que no parecen tener propósito alguno.⁹ La longitud total del ADN se divide en regiones denominadas genes (*exones*; secuencias de ADN que codifican para proteínas) y tramos no codificantes de secuencias entre los mismos (*intrones*); las proteínas se componen de tan sólo 20 aminoácidos. El mapa del ADN sobre estos aminoácidos es lo que se quiere decir con *código genético* (a menudo se asume de manera incorrecta que se refiere a la secuencia de las bases en sí). Es la *forma* (es decir, la configuración tridimensional) de la proteína final la que le confiere sus propiedades funcionales. Las diferencias en las secuencias de bases que conforman a los genes se denominan *alelos*. Estas diferentes secuencias dan por resultado la producción de los distintos aminoácidos y, por tanto, de las diversas proteínas: en ocasiones, a estas diferencias se les denomina *polimorfismos proteicos*.

Ahora, se debe añadir cierto grado de complejidad. Un gen no necesariamente codifica para sólo una proteína. Sería más preciso decir que un gen codifica para un *polipéptido* (es decir, para una cadena de aminoácidos). Esta descripción es más precisa porque ciertas proteínas, tales como la hemoglobina, se construyen a partir de más de un polipéptido y los distintos polipéptidos se codifican en regiones distintas del genoma (p. ej., la hemoglobina se compone de cuatro polipéptidos).

Diferencias individuales

Referirse a *el* genoma humano es una designación inapropiada: el genoma de usted es distinto del mío. Cada uno de nosotros tiene un genoma diferente (sólo los gemelos monocigóticos, MC, tienen genomas idénticos); de hecho, cada uno de nosotros cuenta con *dos* genomas, contenidos en los dos pares de cromosomas (sólo los gametos sexuales tienen un genoma). No obstante, usted y yo, y todos los demás miembros de la especie humana, tenemos genomas que son virtualmente idénticos: es necesario buscar minuciosamente para detectar las diferencias en nuestras secuencias de bases (cerca de 1 de cada 1 000 bases, dando un total de un par de millones de diferencias en pares base). De hecho, compartimos gran parte de nuestro genoma con los animales y las plantas. Pero estas diferencias, por más pequeñas que sean, tienen efectos importantes: hacen ratones y hombres (y mujeres) y a usted y a mí.

Cuando se toman en cuenta las diferencias individuales entre conoespecíficos (miembros de la misma especie), es importante pensar no acerca del número absoluto de estas diferencias en pares base, sino en los efectos funcionales que estas diferencias tienen sobre la producción de proteínas. Como se señaló en el capítulo 2, los cambios relativamente pequeños en las secuencias de pares base (mutaciones) pueden tener efectos extremos sobre la expresión del fenotipo final. De hecho, *una sola* sustitución de pares base puede ocasionar los efectos más notables debido a que produce un *marco de lectura*, es decir, cambia todos los polipéptidos y proteínas de la secuencia genética. De hecho, la mayoría de estas diferencias en ADN implican la sustitución de un único par base, denominada *polimorfismo de nucleótido único* (SNP, siglas en inglés; véase adelante). La identificación de las diferencias de secuencias de bases (polimorfismos) es la tarea más importante en la investigación de las diferencias individuales. Plomin (2002) argumentaba que si las distinciones sutiles en ADN son las responsables de las diferencias entre los gusanos y usted y yo, entonces hay distinciones aún más sutiles que son las responsables de las diferencias entre usted y yo. Éste es el argumento que subyace las estrategias de investigación del análisis de genética molecular para explicar las diferencias individuales entre seres humanos.



¿Las variaciones individuales en el genoma son demasiado pequeñas para hacer una gran diferencia en los fenotipos conductuales?

Técnicas de la genética molecular

A fin de comprender la manera en que se utiliza la genética cualitativa para estudiar los fenotipos humanos y las diferencias individuales en dichos fenotipos, es necesario saber un poco acerca de las técnicas de la genética molecular. Los principios básicos son relativamente fáciles de comprender; las complejidades no tienen porqué distraernos de las cuestiones importantes.

La genética molecular se inició de manera bastante humilde en el notablemente asqueroso laboratorio de Morgan en la Universidad de Columbia (EUA) a principios de la década de 1900. Estudió los cromosomas de la mosca de la fruta o del vinagre (*Drosophila* —ahora, esta especie es la bienamada de los genetistas debido a su corto ciclo de vida y economía), que en aquellos tiempos era fácilmente disponible en grandes cantidades en la universidad—. A partir de 1907, Morgan descubrió que los cromosomas (que se habían visto por primera vez a fines de la década de 1890 y que después se sospechó que transportaban información genética porque venían en dos variedades, lo cual se asemejaba a los experimentos de crianza de Mendel) se dividían y reformaban durante la producción de células espermatozoides y óvulos (gametos). La recombinación (entrecruzamiento) durante la producción de los gametos le permitió a Morgan especificar las localizaciones de genes particulares a lo largo de los cromosomas. Desde entonces, éste ha sido el enfoque básico que se ha utilizado en estudios de ligamiento y asociación (véase adelante).

La lógica de esta estrategia es que el rompimiento del cromosoma (durante el entrecruzamiento) tiene mayores probabilidades estadísticas de suceder entre dos genes que se encuentran alejados (sencillamente porque existen más puntos potenciales de rompimiento en el ADN intermedio). Por tanto, si existe una gran cantidad de redistribuciones para cualquiera de dos genes en un cromosoma, se puede concluir que se encuentran muy alejados el uno del otro; cuanto menos frecuente sea la distribución, más cerca se encontrarán los genes. Éste es el principio básico que subyace a todo mapeo genético y fue el principio de lo que culminó en la forma del Proyecto del Genoma Humano. Morgan tuvo que depender de mutaciones de ocurrencia natural en la mosca de la fruta: recolectaba, inspeccionaba, reproducía y analizaba.¹⁰ En la actualidad es común darle una ayudadita a la Naturaleza con mutaciones ocasionadas en forma experimental (véase adelante).

Resumen de técnicas

A fin de secuenciar el ADN y para identificar a los genes asociados con fenotipos, resultaría útil delinear una variedad de procedimientos importantes. Primero, es necesario amplificar un segmento de ADN para tener una cantidad suficiente del segmento de la molécula para poder analizarlo (en la actualidad, un frotis de saliva tomado de la mejilla permite que se analicen cientos de marcadores). Segundo, se debe secuenciar el orden de los pares base. Una vez que hay suficiente ADN para analizarlo y que se ha determinado la secuencia de la molécula, es posible buscar secuencias de codificación (genes) interesantes.¹¹

Amplificación del ADN: reacción en cadena de la polimerasa (PCR del inglés *polymerase chain reaction*)

La PCR ha posibilitado el análisis genómico a gran escala. Es una manera de clonar segmentos de ADN (por lo general, el término “clonación genética” se refiere a la copia de segmentos de ADN, no a la producción de animales o plantas genéticamente idénticos).

La PCR amplifica un trozo único de ADN en un par de horas —los anteriores métodos de clonación requerían que se insertara el ADN en una bacteria para propósitos de replicación—. (La PCR fue el invento de un surfista californiano, Kary Mullis, quien obtuvo el Premio Nobel por su invento en 1993.)

Secuenciación genómica: el método Sanger

La PCR se volvió la herramienta primordial del Proyecto del Genoma Humano y produjo una cantidad suficiente de ADN para que las máquinas de rendimiento elevado secuenciaran medio millón de pares base por día. La otra herramienta primordial del Proyecto del Genoma Humano fue el método de secuenciación en sí, desarrollado por Sanger en la década de 1970 (Sanger habría de recibir su segundo Premio Nobel en 1980 por el desarrollo de este método —su primer Premio Nobel lo recibió en 1958 por su trabajo con la estructura de las proteínas, en especial de la insulina—).

¿Cómo se secuencian los tres mil millones de bases de la molécula del ADN? Al principio del Proyecto del Genoma Humano la tecnología seguía siendo lenta, laboriosa y costosa; incluso, muchos científicos cuestionaban la sabiduría de secuenciar el genoma total cuando se sospechaba que la mayoría estaba compuesto de ADN basura. Sin embargo, como tan frecuentemente sucede, la necesidad resultó ser la madre del ingenio, y la tecnología avanzó rápidamente hasta lograr que la secuenciación genómica fuera veloz y eficiente en términos de costos. El método Sanger se muestra en la figura 13.7.

El método Sanger corta las hebras de ADN en puntos específicos de la cadena de moléculas que corresponden a los cuatro pares base. Para cada segmento de ADN, esto produce hebras de distintas longitudes y en las localizaciones en que se finaliza la hebra (los puntos de “alto”) puede “leerse” el par base en dicha posición. (Sanger es justificadamente famoso por haber inventado un método para producir estos puntos de alto.) Estos segmentos se colocan en un gel y se les aplica electricidad. Entonces, se realiza una carrera cronometrada y la posición final de las hebras indica los pares base. A través de este método se conoce la secuencia de pares base y se puede determinar la secuencia completa de la molécula de ADN. Ésta es una forma elegante de secuenciar el ADN, pero es costosa en términos de las horas que se necesitan para secuenciar cada base.

A fin de ahorrar tiempo, cada fragmento se puede marcar con una tinción fluorescente que corresponde a su base de terminación de cadena: el color que emite el fragmento proporciona la identidad de la base. Un láser pasado por la parte inferior del gel, que activa la fluorescencia, y un ojo electrónico fotosensible detectan el color que emite cada trozo de ADN.

Identificación de genes

La secuencia de la molécula de ADN no nos dice nada directamente acerca de los genes: un segmento de ADN codificante (gen) se parece mucho al ADN basura: el genoma es sólo una hilera de As, Ts, Gs y Cs. De tal modo que ¿cómo se encuentran los genes dentro del panorama relativamente desierto del genoma entero? Nuestra búsqueda se dificulta aún más por el hecho de que hay intrones que se encuentran dentro de regiones de codificación. Por ejemplo, el gen humano *distrofina* (el gen responsable de la distrofia muscular) se encuentra dispersado a lo largo de 2.4 millones de pares base, pero sólo 0.5 por ciento de estas bases realmente codifican para proteínas; el resto consiste en 79 intrones (un gen humano típico contiene ocho intrones). Plomin y McGuffin (2003) esbozan las diversas estrategias de identificación de genes que se utilizan en la psicopatología humana (véase adelante).

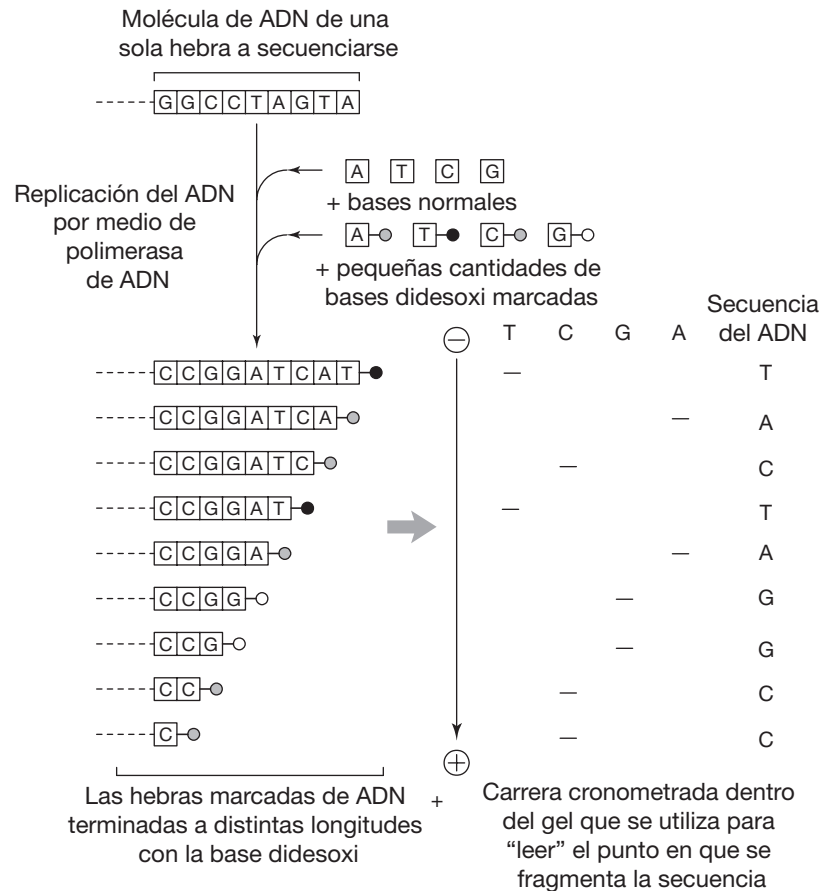


FIGURA 13.7

Método de secuenciación de Sanger. El método Sanger utiliza un proceso enzimático para sintetizar cadenas de ADN de longitudes variables donde se puede leer el par base en el punto de "alto". Primero, se selecciona una hebra única de ADN y se añade una base didesoxi (didesoxirribonucleótidos ddNTPs, nucleótidos que carecen del grupo 3'-OH en la ribosa) distinta de cada uno de los cuatro pares base (esto marca cada par base). Ahora, es posible "cortar" la hebra de ADN en cada base didesoxi, como se muestra. A continuación, las hebras se separan por un proceso de electroforesis, que consiste en una carrera cronometrada dentro de un gel, donde sus posiciones corresponden al par base. Después es sencillo que una máquina lea estas posiciones y así identifique el par base que se encuentra en el punto de "alto" dentro de la cadena. A través de este procedimiento repetitivo, se pueden identificar todas las bases de una molécula de ADN.

Comparaciones entre especies

Una manera de diferenciar a los genes (exones) de los intrones y del ADN basura es comparando los genomas de especies distintas. El genoma del ratón ha resultado ser especialmente popular para este propósito y su genoma se ha secuenciado específicamente para facilitar la búsqueda de genes humanos (Crabbe, 2003). El fundamento lógico para este enfoque se basa en la evolución: en sus segmentos (genes) de codificación de proteínas (exones), los genomas del ratón y del ser humano tienen enormes semejanzas. En contraste, el ADN basura ha mutado a lo largo de millones de años de evolución y, a causa de que ha escapado del control de la selección natural, se ha diversificado. Así, entre especies, hay semejanzas en las secuencias de exones de codificación de proteínas (genes), pero mucha menos similitud en las secuencias de intrones (basura).¹²

Como ya se señaló, los animales no humanos tienen mucho menos ADN basura (p. ej., el pez globo, *fugu*; Brenner, 2001), de modo que estos animales son un buen punto de partida para iniciar la búsqueda de los genes: se pierde menos tiempo buscando en los vastos y estériles yermos del ADN basura.

De ARN a ADN: tecnología de transcriptasa inversa

Una manera muy distinta para identificar genes es por medio de la *tecnología de transcriptasa inversa* (figura 13.8). El fundamento de este enfoque es muy sencillo: el ADN codifica para el ARN y, posteriormente, para polipéptidos y proteínas. Por tanto, si se conoce la secuencia del ADN, también se conoce la secuencia de ARN. Invertamos esta lógica: si se conoce la secuencia de ARN, entonces también se conoce la secuencia de ADN: la secuencia de codificación de genes.

Este procedimiento implica que primero se purifique una muestra de ARN mensajero (ARNm) a partir de algún tejido (p. ej., cerebral). Esta muestra proporciona el ARN de todos los genes que se han expresado en este tejido; más precisamente, de aquellos genes suficientemente activos para producir cantidades detectables de ARN. Ahora, por medio de la transcriptasa inversa, se puede recrear el ADN (conocido como ADNc, donde “c” indica complementario), reproduciendo así la secuencia de exones que de inicio llevaron a la producción del ARN: ahora se conoce la secuencia de los genes. Aquí es donde el poder del Proyecto del Genoma Humano realiza su potencial. Hace de la localización de genes una actividad relativamente trivial. (Por supuesto, este enfoque se puede utilizar para cualquier tejido del cuerpo y tiene un enorme potencial para la identificación de genes que se encuentran activos durante el crecimiento de tejido canceroso: en el futuro, habrá medicamentos que regulen la actividad de estos genes y, por lo tanto, sus efectos.)

La tecnología de transcriptasa inversa es una forma “rápida y sucia” para identificar genes; más precisamente, genes productores de polipéptidos/proteínas. Como ya se discutió, algunas de las partes interesantes del genoma se encuentran aparte de los genes productores de polipéptidos/proteínas que, por tanto, no producen ARN; se trata de mecanismos de control (reguladores) que prenden y apagan a los genes. Si se prosigue con el enfoque de ADN clonado (ADNc), se logrará una buena perspectiva general de los genes que se expresan, pero no de la manera en que se les activa. En la parte final del presente capítulo se discuten los métodos empleados para encontrar los genes relaciona-

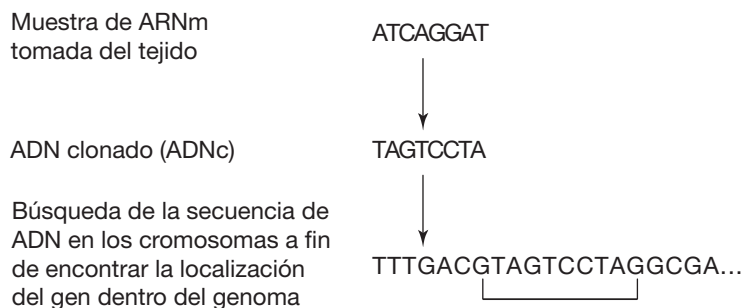


FIGURA 13.8

La tecnología de transcriptasa inversa es una manera de identificar las secuencias genéticas a partir del ARN mensajero (ARNm) que se expresa en el tejido. Una vez que se conoce la secuencia del ARNm, se conoce la secuencia del ADN, después de lo cual se puede buscar dentro del genoma humano un segmento que corresponda a la secuencia de ADN expresada en el tejido analizado.

dos con conductas psicológicas y psiquiátricas particulares (es decir, estudios de loci de rasgos cuantitativos, QTL).

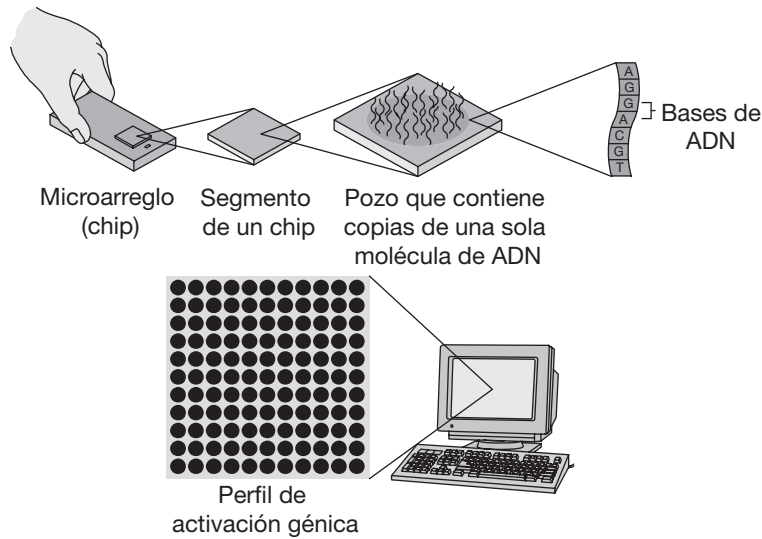
Han surgido dos campos a partir del Proyecto del Genoma Humano: la *proteómica*, que es el estudio de las proteínas codificadas por los genes; y la *transcriptómica*, que se refiere al estudio de dónde y cuándo es que los genes se expresan (transcriben). Una vez identificados los genes (es decir, exones de codificación), entonces se puede tomar el ARNm del tejido corporal y utilizarlo para identificar cuáles son los genes activos dentro de la muestra de tejido: *microarreglos de ADN*.

Microarreglos de ADN

La tecnología de microarreglos o de “chips de ADN” (también conocida como *perfiles de expresión génica*), que primero se introdujo comercialmente en 1996, es una herramienta nueva y emocionante de importancia generalizada en medicina y farmacología. Los microarreglos permiten que se identifiquen los patrones de expresión de los genes en distintos tejidos (o individuos), por lo que puede destacar las importantes diferencias genéticas en la expresión de las enfermedades. Por ejemplo, para tomar una de sus aplicaciones en la medicina, se están utilizando los microarreglos para diferenciar la genética molecular de distintas versiones de una misma clase de cánceres, lo que conduce a: *a*) la identificación del proceso molecular involucrado en la disfunción de la célula (es decir, cuáles genes se prenden/apagan y cuáles proteínas se producen) y *b*) una prueba diagnóstica para diferenciar entre las distintas versiones de un cáncer (con frecuencia, esta información se obtiene únicamente después de que el cáncer ha regresado). Pueden encontrarse introducciones a estas tecnologías en Shoemaker y colaboradores (2001) y en Friend y Stoughton (2002), donde además se proporcionan vínculos a información adicional.

Los microarreglos de ADN funcionan mediante depositar secuencias de ADN en una matriz de pozos pequeñísimos —dicha matriz podría contener todos los genes de un genoma—. El ARNm (extraído de algún tejido corporal; p. ej., del cerebro) se etiqueta bioquímicamente por medio de un marcador químico que presenta una fluorescencia bajo luz ultravioleta (UV). Entonces, la muestra de ARNm se dispersa sobre el microarreglo total de ADN, llenando los pocitos que contienen las diferentes secuencias genéticas. Estos enlaces de pares base que sostienen juntas las dos hebras de la doble hélice obligan a la molécula de ARN a aparearse con el gen a partir del cual se derivó. A continuación, sigue un procedimiento relativamente sencillo de observar qué puntos han tomado el ARNm fluorescente. Algunas células tienen una fluorescencia intensa, lo que indica que la célula se encuentra muy activa dentro del tejido a partir del cual se tomó el ARNm (figura 13.9).

Ya que la mayoría de las diferencias genéticas, incluyendo aquellas de las enfermedades, consisten en *polimorfismos de nucleótido único* (SNPs por sus siglas en inglés de *single nucleotide polymorphism*; véase antes), se podría utilizar un chip que contuviera variantes genéticas asociadas con enfermedades para descubrir los SNPs de un individuo y, así, su propensión a adquirir alguna enfermedad. La promesa es que algún día se podrían utilizar los microarreglos para detectar la propensión genética a toda una multiplicidad de trastornos. Estas personas “en riesgo” —la mayoría de nosotros nos encontramos “en riesgo” para algún proceso patológico— podrían ser monitoreadas a fin de proporcionarles algún tratamiento (temprano) apropiado. Otra aplicación importante es la personalización de medicamentos para genotipos específicos a fin de aumentar la eficacia clínica y minimizar los efectos secundarios adversos (es decir, farmacogenética: véase el capítulo 12). En la actualidad, esta tecnología es la corriente dominante en la investigación dirigida a la detección de procesos moleculares específicos (véase Friend y Stoughton, 2002).

**FIGURA 13.9**

Proceso de chip de ADN. La tecnología de microarreglos funciona mediante depositar secuencias de ADN en una matriz de pozos pequeñísimos sobre los cuales se dispersa ARN mensajero (ARNm), etiquetado bioquímicamente con un marcador químico que presenta fluorescencia bajo la luz ultravioleta (UV) cuando se enlaza con una secuencia de ADN complementaria. Por medio de este proceso, se pueden identificar los genes expresados en el tejido, según se miden por medio del ARNm.

Los microarreglos también se pueden utilizar para revelar la expresión génica durante ciertos procesos psicológicos. Por ejemplo, se podría colocar a un grupo de animales experimentales dentro de un ambiente enriquecido y a otro grupo en un ambiente empobrecido; después se podría tomar tejido de las diferentes regiones cerebrales para someterlo a un análisis de microarreglo a fin de identificar el tipo y grado de expresión génica. Por ejemplo, en un estudio se observó un patrón específico de cambios en la expresión génica (p. ej., en las proteínas cinasas) en los núcleos accumbens de primates expuestos a la cocaína durante un año (Freeman *et al.*, 2001). Tales estudios pueden mostrar que los genes están involucrados en los procesos adictivos. En otro estudio, se evaluó la expresión génica en el tejido cortical frontal de pacientes alcohólicos vs. control; estos datos mostraron un patrón de expresión génica relacionado con el ciclo celular (Lewohl *et al.*, 2000). (Para una discusión de microarreglos en la investigación de rasgos complejos, véase Crabbe, 2003.) Este tipo de análisis también se puede utilizar para estudiar los fenotipos psicológicos de los seres humanos (p. ej., pacientes deprimidos vs. controles), pero este análisis sólo se podría llevar a cabo después del fallecimiento.

Los microarreglos también se utilizan para comparar la expresión génica en diferentes especies. En el caso de los seres humanos y de los chimpancés, se ha encontrado que se expresan genes similares en las células hepáticas y sanguíneas, pero no en el tejido cerebral, lo que sugiere que el patrón de expresión génica en el cerebro subyace a las diferencias psicológicas entre estas dos especies animales.

La tecnología de microarreglos proporciona aún otro ejemplo de la importancia de tales métodos innovadores en el avance de nuestros conocimientos. En la actualidad, es posible que la tecnología de microarreglos parezca un método un tanto rebuscado utilizado por cerebritos de bata blanca en laboratorios de biotecnología, pero en un futuro no tan distante se podría dar el caso de que un análisis de sangre rutinario produzca un perfil personalizado de expresión génica que le dé forma al tratamiento médico.

Mutaciones experimentales, knock-out, knock-in y sobreexpresión

Cada uno de nosotros es consecuencia de las mutaciones aleatorias; ¡el resultado de una acumulación de errores y equivocaciones! En las investigaciones con animales no humanos, la identificación de genes y del papel de los mismos se logra a través de una variedad de formas.

Mutaciones

Las mutaciones en el ADN se pueden inducir sea por medios químicos o a través de la radiación con rayos X. Estas mutaciones en el ADN producen alteraciones en el fenotipo para el cual codifica (si es que existe): una vez que el investigador observa un fenotipo alterado (p. ej., color o tamaño de un miembro) se puede identificar la posición del ADN alterado dentro del genoma (Crabbe, 2003). Estas estrategias son valiosas para aquellos genes que tienen poca variación natural —por ejemplo, genes que codifican para el número de extremidades—. Esta técnica produce variaciones en los genes (polimorfismos), lo que permite la asociación estadística con las expresiones fenotípicas.

Knock-out

Otra manera de estudiar la acción de los genes es mediante la eliminación selectiva de los mismos (es decir, apagar genes específicos de manera selectiva de modo que no se transcriban ni expresen en la síntesis de proteínas) y la observación del cambio resultante en el fenotipo. La técnica se utiliza ampliamente para producir animales experimentales criados para rasgos conductuales específicos (Capecchi, 1994). También se pueden insertar genes (“knock-in”), es decir, se pueden introducir a fin de observar sus efectos.



PREGÚNTESE

¿De qué manera es que la genética molecular está empezando a revolucionar a la psicología?

Sobreexpresión

Estimular la sobreexpresión de un gen también puede proporcionar claves importantes acerca de sus funciones.

Genética cuantitativa y cualitativa

¿Cómo se pueden combinar las estrategias de investigación de la genética cuantitativa (estadística) y cualitativa (molecular) para tratar de encontrar las bases genéticas de las diferencias individuales? La presente sección examina las estrategias de investigación diseñadas para revelar las bases genéticas de los complejos rasgos psicológicos.

Ha habido dos tendencias separadas en la investigación genética: *a) el modelo mendeliano de enfermedad*, y *b) el enfoque de rasgos biométricos*. El enfoque mendeliano se centraba en los efectos de las mutaciones y utilizaba la estrategia de analizar los efectos de genes únicos; en contraste, el enfoque biométrico, siguiendo el abordaje estadístico de sir Francis Galton, se centró en las variaciones cuantitativas encontradas en los rasgos complejos (Plomin *et al.*, 2003). En la actualidad, el Proyecto del Genoma Humano ha hecho posible la integración de estos dos enfoques.

Antes de buscar las bases genéticas de los complejos rasgos psicológicos, se debería reconocer que existe un gran número de trastornos (p. ej., enfermedad de Huntington) que sí se ciñen a una forma relativamente sencilla de herencia mendeliana (cerca de 2000 enfermedades).¹³ En el caso de estos factores, un análisis mendeliano tradicional

es suficiente para inferir la forma de transmisión y, por tanto, para obtener claves acerca de los loci cromosómicos. Sin embargo, un análisis mendeliano no es adecuado para el análisis genético de la mayoría de rasgos que son de interés para la psicología (p. ej., habilidad cognoscitiva y extroversión) y la psiquiatría (p. ej., esquizofrenia): estos fenotipos simplemente no siguen una ruta mendeliana de transmisión; en lugar de ello, sugieren la acción de diversos genes (poligenes), muchos de ellos posiblemente trabajando juntos (*epistasia*).¹⁴

Rasgos complejos: loci de rasgos cuantitativos

Los rasgos complejos son *oligogénicos* (pocos genes, cada uno con un efecto moderadamente grande) o bien *poligénicos* (muchos genes, cada uno con un efecto pequeño). Un gen dentro de un sistema de genes múltiples que es responsable de un rasgo complejo se denomina *locus de rasgo cuantitativo* (QTL, del inglés *quantitative trait locus*; plural, *loci*). A diferencia de los efectos de gen único, los QTL no son necesarios ni suficientes para el desarrollo y expresión del trastorno o fenotipo.¹⁵ Los QTL funcionan como factores probabilísticos de riesgo y son de naturaleza incremental. El rasgo resultante se distribuye cuantitativamente como dimensión más que cualitativamente como trastorno (véase antes), como primero lo describió Fisher (1918).

Un ejemplo de un factor de riesgo genético es el gen apolipoproteína E (*ApoE*), asociado con la enfermedad de Alzheimer (una forma de demencia). Un alelo en este gen, el *ApoE4*, se encuentra con mayor frecuencia entre las personas que padecen esta enfermedad. Sin embargo, no todas las personas con este alelo desarrollan la enfermedad. Así, el gen indica una *susceptibilidad* a la enfermedad de Alzheimer: indica una *probabilidad*, no una *certeza*. Otra cuestión que debe tomarse en cuenta en la investigación genética, incluyendo los QTL, es la *penetrancia* del gen: ésta es el grado al que el gen se expresa en el fenotipo. Algunos genes (p. ej., el responsable de la enfermedad de Huntington) son altamente penetrantes, pero existen muchos genes que son menos penetrantes. Sin embargo, algunos investigadores argumentan que la “penetrancia” se utiliza para hacer referencia a casos en los que no existe una correlación perfecta entre el genotipo y el fenotipo; en otras palabras, un “efecto génico débilmente penetrante” se refiere a un fenotipo que no es el producto de un proceso mendeliano de gen único (esto es, existen importantes fuentes no genéticas, es decir, ambientales, que influyen en el fenotipo).

Detección de los QTL

Se están llevando a cabo estudios a gran escala para identificar a los QTL implicados en una variedad de fenotipos psicológicos y psiquiátricos. Los métodos descritos antes para la identificación de genes no son lo suficientemente poderosos para detectar las múltiples influencias genéticas de efecto pequeño. Se requiere de otro enfoque (Sham, 2003, proporciona una discusión detallada de las estrategias de investigación utilizadas en el estudio de los QTL). Sin embargo, la investigación QTL no carece de problemas metodológicos (Cardon, 2003) y algunos científicos cuestionan las bases teóricas del abordaje completo (p. ej., Balaban, 2002).

Existen dos estrategias principales de investigación que se han utilizado para la identificación de los QTL: *a) ligamiento* y *b) asociación* (Sham, 2003). Estos dos enfoques son complementarios: el ligamiento es adecuado para detectar efectos grandes a distancias genéticas considerables; la asociación es buena para detectar efectos pequeños a distancias cortas (Craig y McClay, 2003; Rao y Gu, 2002).

Estudios de ligamiento

Para los trastornos de gen único, el ligamiento puede identificarse a partir del patrón de herencia familiar (los así llamados estudios de pedigrí familiar, en los que se puede rastrear la cotransmisión de un alelo marcador y del fenotipo; esto es fácil de lograr en el tipo de trastornos que se presentan en el capítulo 2). El ligamiento se basa en la observación de que ciertas características parecen venir de familia; pero esta observación dice poco acerca de las contribuciones genéticas y ambientales respectivas a la característica. Los estudios de ligamiento intentan estimar la contribución genética.

Este enfoque clásico se enfoca en pedigríes multigeneracionales o extendidos que contienen una multitud de miembros afectados. El fin es detectar uno o más marcadores genéticos que no se presentan independientemente de la enfermedad: es decir, la expresión de la enfermedad se liga con un “marcador genético” (véase adelante). Este hallazgo indicaría que el marcador y el locus de susceptibilidad a la enfermedad se encuentran en proximidad cercana en el mismo cromosoma; el siguiente paso después de la identificación de esta región de interés sería reducir la región a fin de identificar el gen o genes.

El fundamento de los estudios de ligamiento es que la recombinación (entrecruzamiento; véase capítulo 2) sucede, en promedio, una vez por cromosoma durante la formación de los gametos; y que el ADN marcador y el alelo para la característica, que se encuentran en el mismo cromosoma, se heredan juntos dentro de una familia. La probabilidad de que se encuentren dos genes en el mismo cromosoma después del entrecruzamiento se relaciona con su proximidad en el cromosoma: si se encuentran cerca, es más probable que se hereden juntos; es más probable que los genes que se encuentren a una mayor distancia se separen durante el entrecruzamiento. Ésta es la base lógica que utilizó Morgan a principios de 1900.

Estudios de asociación

Cuando se inicia la búsqueda del gen implicado en alguna característica compleja, es posible que se sepa poco o nada acerca de su localización. A fin de reducir el campo de búsqueda de la localización del gen —es decir, para identificar el “punto caliente” de la actividad del gen— se utilizan los marcadores genéticos (secuencias de ADN cuya localización ya se conoce); los marcadores no se relacionan funcionalmente con el fenotipo (véase adelante). Si un marcador se encuentra de manera consistente en un individuo que posee el rasgo en cuestión, entonces es posible que represente un “marcador para el gen”: no el gen en sí, sino el cromosoma y la localización dentro del mismo. En otras palabras, el marcador se “liga” con el gen. En ocasiones, es posible que ya se haya identificado al gen, pero que no se le haya ligado a la característica bajo investigación. Aquí, en lugar de utilizar un marcador genético, es posible utilizar el gen mismo para determinar si se relaciona con la característica: éste es el enfoque de “gen candidato”. Los genes candidatos pueden verse sugeridos a partir de estudios con animales no humanos (p. ej., del genoma del ratón).

En el caso de los QTL, el enfoque de ligamiento es limitado: es bueno para localizar genes con efectos importantes sobre el fenotipo, pero mucho menos poderoso cuando se trata de la identificación de numerosos genes con efectos pequeños implicados en rasgos complejos que tienen una distribución normal dentro de la población —la mayoría de los rasgos psicológicos son de este tipo—. La mayoría de los estudios QTL utilizan la *asociación alélica*, que es más poderosa para detectar estas pequeñas magnitudes del efecto.

Es posible encontrar los QTL para la conducta humana mediante la comparación de las frecuencias alélicas de individuos que presentan puntuaciones elevadas para un rasgo (p. ej., temor, o aquellos que satisfacen algún criterio diagnóstico) con aquellos que

presentan puntuaciones bajas para ese rasgo (o controles que no satisfacen los criterios diagnósticos). La fortaleza principal del ligamiento es que es sistemático en el sentido de que pueden utilizarse unos cuantos cientos de marcadores de ADN para examinar el genoma. En contraste, debido a que la asociación alélica con un rasgo cuantitativo sólo puede detectarse si un marcador genético es, en sí, un QTL o se encuentra muy cercano a él, se necesitarían decenas de miles de marcadores de ADN para examinar el genoma en forma detallada. Ésta es la razón por la que la asociación alélica se ha utilizado primordialmente para estudiar las asociaciones con genes candidatos o las localizaciones más especificadas por medio de estudios de ligamiento.

En el caso del temor en las ratas (definido por características conductuales tales como la defecación y la actividad), las regiones de los cromosomas 1, 12 y 15 contienen diversos QTL (Flint *et al.*, 1995). El índice estadístico de asociación alélica es la puntuación LOD: se refiere al logaritmo base 10 de las probabilidades. Dicho de manera sencilla, la LOD se relaciona con las “probabilidades” de que una asociación alélica específica pertenezca a un grupo y no a otro (p. ej., individuos con temor elevado vs. bajo). Una puntuación LOD de 3 o mayor generalmente se acepta como estadísticamente significativa.

Coda: marcadores genéticos

La discusión anterior ha hecho referencia a los *marcadores genéticos* en diversas ocasiones, sin proporcionar una descripción detallada de lo que son (para una discusión a fondo, véase Craig y McClay, 2003). Estos marcadores cortan el ADN en fragmentos y es a través del estudio de estos fragmentos que se localizan los genes en cromosomas específicos. Por lo general, cuando se anuncia la noticia de que un gen se ha “encontrado” significa que se ha localizado en una parte de uno de los cromosomas por medio del uso de estos marcadores.

Así, los marcadores representan hitos en el genoma. Ahora existen millones de marcadores. Pero ¿qué son los marcadores? Los marcadores son polimorfismos de ADN (tramos de ADN que vienen en distintas formas) que se pueden utilizar para relacionar las variaciones de algún fenotipo con polimorfismos en cierta localización del genoma. Es una manera de especificar la región de interés genético. Como en el caso de cualquier hito, dirigirse hacia él no significa que uno ha llegado a una localización precisa (en este caso, la secuencia genética). Sin embargo, una búsqueda sistemática (p. ej., por medio de una asociación alélica) es mucho más fácil cuando se sabe dónde buscar en términos generales.

Los marcadores de ADN se pueden identificar por medio del uso de un *polimorfismo de longitud de fragmentos de restricción* (RFLP, del inglés *restriction fragment length polymorphism*). Por medio de este método, el ADN se corta en trozos por medio de una enzima denominada *enzima de restricción* —hay cientos de tipos distintos de estas enzimas, cada una de las cuales corta el ADN en una localización particular (es decir, donde se sabe que ocurre un polimorfismo)— y estas enzimas son como tijeras químicas. Por ejemplo, *EcoRI* reconoce la secuencia GAATTC y corta la molécula de ADN entre las bases G y A en cada hebra (esta secuencia se presenta miles de veces a lo largo del genoma).

Durante la búsqueda de un gen particular, si su ADN abarca la localización de corte de la enzima, resultará cortado; un alelo distinto, en la misma localización, pero que no contenga la secuencia de corte, no se cortará. Si se encuentra una asociación entre la variación en el fenotipo y la variación en el ADN, cortado por la enzima, existe una buena razón para creer que la búsqueda se está acercando a la secuencia genética responsable del fenotipo. Ejemplos de marcadores genéticos (es decir, polimorfismos) son *repeticiones de secuencia simple* (RSS) y *polimorfismos de nucleótido único* (SNPs, es decir,

la sustitución de un par base). La mejor manera de detectar todos los polimorfismos es mediante la secuenciación del ADN de muchas personas. Los SNPs constituyen 85 por ciento de todas las diferencias en ADN que probablemente sean la causa genética de la mayoría de los trastornos.

Al interpretar las asociaciones gen-conducta, es importante conocer la aleccionadora historia del “gen de los palillos chinos”. Una correlación entre un gen y un fenotipo no necesariamente implica que un gen codifica para dicho fenotipo. ¿Existe un gen específico para el uso de los palillos chinos? Evidentemente no, pero sería fácil asociar un locus genético con la destreza en esta habilidad. ¿Cómo puede ser esto? Dicha asociación (correlación) es el resultado de que, en promedio, las personas de ojos azules no son tan diestras como las personas de ojos cafés (de ciertas regiones del mundo) —es decir, las personas de ojos cafés tienden a ser más diestras con los palillos chinos, mientras que las personas de ojos azules no lo son al mismo grado—. Por tanto, se debe tener cuidado de no asociar conductas puramente culturales (aprendidas) con una causalidad genética.

Esta historia nos recuerda que los estudios de ligamiento y asociación están lidiando con correlaciones; y, como bien se sabe, “correlación no implica causalidad”. Sin embargo, si se determina el gen responsable de un fenotipo —y esto requeriría de considerable evidencia experimental— entonces sería sensato inferir, a partir de estos datos de correlación, que los alelos de dicho gen *causan* las diferencias en el fenotipo ya que la conducta no puede causar diferencias en el ADN (sólo es posible que el ADN ocasione la conducta). En todas las demás áreas de la psicología, tal inferencia a partir de datos de correlación no sería correcta. Por ejemplo, si se encuentra que los varones socialmente dominantes tienen niveles mayores de testosterona, este hallazgo es compatible con una variedad de conclusiones: los altos niveles de esta hormona conducen a una conducta de dominación; obtener una posición dominante en una jerarquía social conduce a niveles elevados de testosterona o ambos efectos suceden. Sin manipulaciones experimentales de *a*) la hormona o *b*) el nivel social, estas conclusiones alternativas no se podrían verificar. La genética sí permite una reducción legítima de conductas a secuencias de ADN (teniendo en mente las salvedades relacionadas con condiciones necesarias-suficientes, efectos gen-ambiente, etcétera).



PREGÚNTASE

¿En qué difiere el enfoque QTL de la genética mendeliana clásica?

Genética e inteligencia general

El conocimiento en cuanto a la genética de la inteligencia se ha beneficiado de los avances en las técnicas moleculares, que complementan los métodos genéticos cuantitativos, que de manera consistente han mostrado una elevada heredabilidad de este factor. De hecho, existe una importante interacción entre los tres enfoques a la comprensión de la inteligencia, lo que ilustra la enorme pertinencia de adoptar una estrategia de investigación de múltiples vías: *a*) calcular la influencia genética y ambiental (*genética cuantitativa*); *b*) identificación de los genes asociados con la inteligencia (*genética molecular*), y *c*) comprender la función de los genes (*genética funcional*).

La inteligencia general —designada como *g*— se puede definir como la varianza común a todas las pruebas de habilidad cognoscitiva, es decir, el elemento que tienen en común las pruebas que evalúan capacidades aparentemente distintas. La idea de *g* se ve sustentada por el hecho bastante notable de que todas las pruebas de capacidad cognoscitiva se correlacionan de manera positiva —esto se conoce como “múltiple positivo”— en matrices de correlación. Lo que esto significa es que, a pesar de que existe una varianza única en todas las pruebas de capacidad (p. ej., espacial, verbal, de ejecución,

perceptual y matemática), también existe una varianza compartida (o común) según revelan estas correlaciones positivas. Las técnicas estadísticas (p. ej., análisis factorial; véase el capítulo 17) se pueden utilizar para medir estas fuentes comunes y únicas de varianza. El factor común de inteligencia (es decir, *g*) explica una porción sustancial de la varianza entre pruebas (aprox. 40%).

Como lo señaló Plomin (2003), el análisis genético multivariable —que permite que se analicen distintas variables de manera simultánea— muestra que el traslape genético entre las pruebas de capacidad cognoscitiva es del doble de la magnitud del traslape fenotípico, una observación que sugiere que “*g* es donde se encuentra la acción genética” (p. 1). Plomin prosigue a afirmar que “aunque *g* no es la historia completa, tratar de narrar la historia de las capacidades cognoscitivas sin *g* hace que la trama se pierda por completo” (p. 1).

Esta literatura es importante por una variedad de razones. Primero, los estudios de genética cuantitativa sugieren que la inteligencia está fuertemente influida por la genética (aditiva) (cerca del 60%); esta influencia genética se estabiliza desde la lactancia (aprox. 20%) e infancia (aprox. 40%) a la adultez (aprox. 60%). Segundo, es interesante señalar que dado que *g* es molar (es decir, se encuentra a un nivel elevado de integración), el poderoso factor genético que se encuentra en las diversas pruebas de capacidad cognoscitiva se opone a la suposición neurocientífica de que las funciones cerebrales son esencialmente modulares, constituidas de unidades de procesamiento relativamente independientes con sus propias bases genéticas (para una discusión acerca de la modularidad, véase el capítulo 18). Tercero, el retraso mental también parece estar relacionado con *g* —existen cerca de 200 trastornos de gen único que incluyen el retraso mental entre sus síntomas—. Cuarto, *g* es sorprendentemente estable a lo largo de la adultez y no cambia significativamente a instancias de la experiencia vital —si habría de cambiar cualquier fenotipo psicológico, se podría esperar que fuese *g*—. Quinto, las implicaciones prácticas de la capacidad cognoscitiva son enormes y *g* predice ampliamente el éxito educativo y ocupacional más que cualquier otro rasgo y se utiliza de manera rutinaria en la selección y colocación laborales. De manera sorprendente para un rasgo que con frecuencia no se toma en serio dentro de la psicología —de hecho casi no se enseña a nivel universitario básico— es una de las aplicaciones más evidentes y prácticas en toda la psicología. Por tanto, comprender sus fundamentos genéticos y ambientales no es de poca importancia.

La contribución genética a la inteligencia se encuentra mejor documentada que la de cualquier otra dimensión o trastorno biológico o conductual y esto ha significado que es posible refinar las preguntas de investigación que analizan la interacción entre la naturaleza y la crianza y la genética molecular de estos hallazgos estadísticos. De especial importancia a este respecto se encuentra el hallazgo de que, a pesar de que la correlación fenotípica entre las pruebas de función cognoscitiva es de cerca de 0.30, los análisis genéticos multivariables muestran que las correlaciones genéticas entre estas pruebas son de cerca de 0.80 —una correlación genética mide el grado en que los efectos génicos de un rasgo se asocian con los efectos génicos de otro rasgo (es decir, conocer la contribución genética de una medida explica aquella de otra medida)—. Dicho análisis evaluaría no tan sólo la contribución genética a la inteligencia fenotípica, sino también la contribución genética a la covariación observada entre tales pruebas; también sería posible extender este tipo de análisis a la covariación observada entre las pruebas de *g* y la conducta, o entre la variación normal dentro de la población y los trastornos clínicos. Es interesante señalar que existe una relación genética entre *g* y las densidades de la materia blanca y gris en diversas regiones cerebrales, que en sí tienen una elevada influencia genética. Una elevada correlación genética implica que los genes asociados con un factor de capacidad cognoscitiva tienen una elevada probabilidad de estar asociados con todas las demás



PREGÚNTASE

¿Qué nos dice la genética de la inteligencia acerca de la estructura de las distintas capacidades cognitivas?

capacidades cognoscitivas (o procesos cerebrales). No obstante, no todos los fenotipos relacionados con la inteligencia muestran una elevada correlación genética. Por ejemplo, el retraso mental grave no parece compartir un efecto génico común con el *g* de los hermanos: es frecuente que los trastornos graves sean el resultado de trastornos de gen único o cromosómicos poco comunes y a menudo suceden de forma espontánea. En contraste, el retraso menos grave se asocia con el *g* genético de los hermanos (véase Plomin, 2003), lo que sugiere una contribución QTL común para ambos fenotipos. Para una discusión de esta literatura y para lecturas adicionales, véase Plomin (2003) y Plomin y Spinath (2004); para una revisión de la neurociencia de la inteligencia, véase Gray y Thompson (2004).

Cuestiones éticas y morales en la genética

Una serie de científicos han criticado a la genética conductual (p. ej., Kamin, 1974; Lewontin, Rose y Kamin, 1984; Rose, 1997; Rose y Rose, 2001).¹⁶ Estos autores destacan la necesidad de considerar de manera adecuada los aspectos sociales, políticos y éticos de la investigación genética: la historia ya nos ha comprobado que es peligroso ignorar tales cuestiones. (La historia también nos enseña que es peligroso ignorar los aspectos sociales, políticos y éticos de la investigación ambiental.) Sus críticas específicas a la psicología genética giran en torno a: *a*) la complejidad de las características psicológicas; *b*) la validez de calcular las influencias de los factores genéticos y no genéticos (ambientales) (argumentan que estas influencias son complejas y que están vinculadas entre sí de manera difícilmente divisible), y *c*) la sospecha de que la investigación genética tiene aspectos sociopolíticos ocultos que reducen a los seres humanos a entidades puramente biológicas, privadas de un contexto histórico, social y político.¹⁷

Uno de los nombres importantes dentro del Proyecto del Genoma Humano (sir John Sulston) también ha discutido las cuestiones sociales, comerciales y éticas que surgen a partir de la genética molecular (Sulston y Ferry, 2002); tiene una especial preocupación por la privatización del conocimiento y tecnología genéticas en detrimento de la accesibilidad pública. (Watson, 2003, proporciona una clara explicación de las difíciles cuestiones que rodean el uso de la genética con propósitos sociales y comerciales.) Éste no es el lugar para ahondar en estas cuestiones tan complejas, pero, para otros científicos, el conocimiento actual de la genética psicológica



PREGÚNTASE

¿La investigación genética *siempre* tiene una dimensión sociopolítica?

constituye un campamento base avanzado para el asalto al Monte Ignorancia, un campo tan elevado que permite vislumbrar, entre la bruma, la cumbre en donde prevalecerá la iluminación acerca de la naturaleza de las diferencias individuales y de los factores que tienen un impacto sobre su plasticidad. (Gottesman, 2003, p. xiii.)

El futuro: aplicaciones y angustia

El futuro está aquí: existe una variedad de pruebas de ADN para un rango de trastornos físicos y psicológicos. Por ejemplo, en la actualidad es posible saber si usted o yo somos portadores del gen de Huntington, por lo que es posible saber si estamos destinados a un deterioro psicológico temprano: ¡con frecuencia, el conocimiento viene a un precio elevado! En el futuro, a través de los avances en la *proteómica* (es decir, el estudio de la expresión y función de las proteínas), junto con las estrategias para modificar la expresión génica (*transcriptómica*; el estudio del ARN mensajero para determinar cuándo, dónde y bajo qué condiciones se expresan los genes), será posible tomar acciones correctivas para reducir o eliminar los efectos patológicos de la expresión génica.

Al examinar las técnicas utilizadas en la genética aplicada a los seres humanos, es importante tomar en cuenta los aspectos éticos, legales, psicológicos y sociales; estas cuestiones no pertenecen a un libro o capítulo distintos: necesitan estar al frente de nuestro pensamiento acerca de las aplicaciones tecnológicas de estas técnicas científicas.

Pocos de nosotros nos preocupamos acerca de los beneficios positivos que la investigación genética tendrá sobre la enfermedad humana; de hecho, la mayoría de nosotros no podemos esperar el día en que la práctica médica se haya puesto al día con las oportunidades que ha puesto a nuestra disposición el Proyecto del Genoma Humano; y dudo si muchos de nosotros rechazaríamos algún tratamiento que nos salvara la vida aunque se basara en la tecnología genética molecular. No obstante, sería inocente suponer que no habrá un precio que pagar por este progreso tecnológico.

Existe la preocupación de que la información acerca de los genomas de los individuos se utilice para clasificar a las personas como de alto o bajo riesgo para seguros, empleos y otros propósitos, creando una clase genéticamente inferior. Así también, si la genética molecular puede reducir la influencia de genes que codifican para fenotipos patológicos, es altamente probable que esta tecnología se pueda utilizar para *realzar* características que se encuentran dentro de un rango normal de puntuaciones (p. ej., el rasgo de la inteligencia general). A menudo se dice que esta perspectiva es poco probable y que refleja una falta de comprensión de la relación entre los genes y los fenotipos complejos. Sin embargo, es posible que: *a*) los genes tengan efectos psicológicos relativamente grandes que se identifiquen a futuro, y *b*) que incluso si todos los fenotipos psicológicos son altamente poligenéticos, llegará un día (tal vez en el futuro distante) en que el conocimiento científico y el avance tecnológico permitan la manipulación de los genes para su enriquecimiento. Existe una delgada y cambiante línea entre modificar un gen que codifica para una patología categórica claramente definida (p. ej., PKU, fenilcetonuria) y modificar un gen que codifica para un rasgo cuantitativo a fin de aumentar el procesamiento psicológico.

Cuando la tecnología se encuentre disponible —y seguramente lo estará— ¿quién le podrá decir a los padres que no tienen permitido darles el mejor comienzo posible a sus hijos? ¿Estarán contentos los padres de seguir dejando que el azar ciego implicado en la transmisión genética decida el destino de sus crías? ¿Habrá presión para modificar los genes para que cada una de las personas que nazcan tenga un potencial psicológico igual? De no ser así, ¿por qué no? Tales cuestiones harán que surjan dilemas personales y problemas intensos para la sociedad.

Desde sus inicios, el Proyecto del Genoma Humano ha destinado fondos para el estudio de las cuestiones éticas, legales y sociales que rodean la disponibilidad de los conocimientos y tecnologías genéticos. Las cuestiones que se han abordado incluyen: *a*) privacidad y confidencialidad de la información genética (¿quién posee la información del ADN y quién tiene derecho a tener acceso a la misma?); *b*) equidad en el uso de información genética por parte de aseguradoras, empleadores, cortes de justicia, escuelas, agencias de adopción; *c*) impacto psicológico, estigmatización y discriminación a causa de diferencias individuales; *d*) cuestiones reproductivas, incluyendo consentimiento adecuado e informado en cuanto a decisiones reproductivas; *e*) equidad en el acceso a las técnicas genómicas avanzadas (¿quién va a pagar y por qué?); *f*) conveniencia de realizar pruebas de vulnerabilidad genética para la que no exista terapia correctiva; *g*) cuestiones conceptuales y filosóficas relacionadas con la responsabilidad personal y libre albedrío vs. determinismo genético (¿será posible argumentar como mitigación el propio genoma en caso de delito?), y *h*) comercialización de productos génicos.¹⁸ Sherman y colaboradores (1997) discuten cuestiones éticas y sociales, incluyendo la orientación genética, estudios de diferencias grupales y las responsabilidades del científico.



En el caso de la psicogenómica, ¿hasta qué grado se han confundido la ciencia (es decir, el conocimiento) y el uso de la misma (es decir, la tecnología)?

Conclusión

En resumen, el Proyecto del Genoma Humano ha introducido una nueva era de descubrimiento e innovación en las ciencias biológicas. Hasta hace poco, los estudios genéticos de los fenómenos psicológicos dependían de los análisis estadísticos de los fenotipos, utilizando estudios con gemelos o de adopción. Estos estudios estadísticos han demostrado la importancia de la genética (y del ambiente) en casi toda característica psicológica; sin embargo, no nos dicen *cómo* operan los genes a nivel biológico. La meta científica final no es tan sólo encontrar los genes asociados con la conducta, sino también comprender la manera en que funcionan dichos genes (*genómica funcional*): la ciencia está ingresando con rapidez a esta nueva era de descubrimiento (la *neurogenética* será de especial importancia para mostrar la forma en que los genes controlan los procesos cerebrales). A la vista se encuentra la emergencia de una verdadera ciencia molecular de la mente: la *psicogenómica*.

Preguntas de aprendizaje

1. ¿Cuál sería la interpretación adecuada de “heredabilidad”?
2. ¿Las tecnologías de la genética molecular han sustituido los diseños genéticos cuantitativos tradicionales?
3. ¿Por qué son importantes los efectos gen-gen y gen-ambiente en la explicación de la conducta compleja?
4. ¿Cuál es el enfoque de “loci de rasgos cuantitativos” (QTL) y cómo difiere del abordaje mendeliano clásico?
5. ¿Es cierto que cuanto más sabemos acerca de las influencias genéticas más aprendemos acerca de las influencias ambientales?

Notas

- 1 En ocasiones también se utiliza *genómica funcional* en lugar de *genómica conductual*, pero es más frecuente que el primer término se utilice para referirse a los procesos moleculares de la genómica. Por tanto, a fin de evitar confusiones, se prefiere *genómica conductual* (o *psicogenómica*).
- 2 Los *Behavioral Genetic Interactive Modules* (Módulos interactivos de genética conductual) son una serie de programas interactivos de cómputo de libre acceso diseñados para comunicar una idea de lo que es el análisis genético conductual moderno; estos módulos abarcan conceptos estadísticos básicos y algunos de los enfoques analíticos aplicados utilizados en la genética: <http://statgen.iop.kcl.ac.uk/bgim>.
- 3 Tal hallazgo no significaría que la genética carece de importancia en la determinación de estatura de la muestra. Por ejemplo, usted y yo tenemos dos brazos y dos piernas y esta característica se encuentra bajo control genético. Pero, si se llevara a cabo un estudio genético cuantitativo de este fenotipo, se llegaría a la conclusión de que no existe una influencia genética a causa de la inexistencia de una *varianza* (a excepción de mutaciones

genéticas inusuales y lesiones ambientales, mismas que no se detectarían por medio de los procedimientos estadísticos utilizados).

- 4 El concepto estadístico de *varianza* se define como la suma de las desviaciones de la media al cuadrado divididas entre la magnitud de la muestra. En notación estándar se lee:

$$Vx = 1/n \sum (x_i - x)^2$$

donde: Vx es la varianza de la variable x

Σ es la suma

x_i es el conjunto de números

x es la media de la muestra, o de la población

$(x_i - x)^2$ significa elevar cada cifra al cuadrado después de la resta de $x_i - x$.

El procedimiento: a) calcule la media de un conjunto de números (p. ej., $[4 + 5 + 2 + 9 + 6 + 7]/6 = 5.5$); b) tome la desviación de cada uno de estos números en cuanto a la media (p. ej., $9 - 5.5 = 3.5$) y después elévela al cuadrado (p. ej., $3.5^2 = 12.25$); c) sume estas desviaciones al cuadrado, y d) divida esta suma entre el tamaño de la muestra. En psicología, por lo general, se toma la raíz cuadrada ($\sqrt{\quad}$) de la varianza para obtener la desviación estándar, lo que produce una medición de la desviación en las unidades originales. (La elevación al cuadrado elimina números negativos, que de otro modo se utilizarían en un procedimiento sencillo de diferencia de la media.) (La desviación también subyace al concepto estadístico de las correlaciones: si dos variables se correlacionan, esto significa que la desviación a partir de la media para ambas variables tiene la misma dirección [el grado de esta concordancia se conoce como *coeficiente de correlación*: un coeficiente de 0 significa que no existe una concordancia, un coeficiente de 1 significa que existe una concordancia perfecta].)

- 5 Agradezco al profesor Robert Plomin (junio de 2004; comunicación personal) por dirigir mi atención a este hecho.
- 6 La proporción de la varianza que se debe a efectos diferentes es importante cuando queremos comprender cómo una población responde a la selección (es decir, experimentos de crianza): si toda la variación existe a causa de que individuos diferentes experimentan ambientes distintos, no existe un fenotipo genéticamente influido que favorecer; pero si la variación es principalmente genética, entonces el fenotipo a favorecer es amplio. Por medio del uso de metodologías de crianza con animales no humanos, es posible averiguar qué tanto las diferencias en el fenotipo se deben a los factores ambientales y qué tanto se deben a factores genéticos; también es posible indagar si los efectos génicos son aditivos o epistáticos. Evidentemente, esta estrategia no es posible con seres humanos.
- 7 Algunas personas pensaron que el número relativamente pequeño de genes en el genoma humano implicaba la conclusión de que gran parte de la conducta humana *tenía* que ser aprendida; sea o no que esta conclusión esté justificada —y todavía existe considerable polémica al respecto— no puede depender del argumento del número de genes.
- 8 Este plano *de* la vida no puede interpretarse como vida en sí del mismo modo en que un plano para una fábrica no es una fábrica capaz de manufacturar algo: es tan sólo un primer paso —si bien uno fundamental— para la posterior fabricación de los elementos esenciales para la vida: proteínas, etc. Durante este proceso de construcción, puede alterarse la forma final de la edificación; así también en el cuerpo humano, donde el ADN sólo contiene los elementos rudimentarios de la forma final del fenotipo. Aun en el caso de efectos génicos principales, este plano puede nulificarse de manera efectiva a causa de los cambios que se presenten durante el proceso de construcción (p. ej., PKU, fenilcetonuria). Visto en esta luz, el “determinismo genético” pierde todo significado.

- 9 No obstante, el ADN basura sí tiene sus usos y uno de los más importantes es el de las “huellas genéticas” para la identificación de criminales. Jeffreys, Wilson y Thein (1985) notaron que un segmento corto de ADN se repite en multitud de ocasiones y que el número de repeticiones variaba entre individuos. Se usa un número de regiones de repetición (el FBI utiliza 12) y después se aplica la teoría de la probabilidad estadística para calcular las probabilidades de que exista una coincidencia entre el ADN dejado en la escena del crimen y el ADN del sospechoso.
- 10 Morgan y sus estudiantes —afectuosamente conocidos como los “Niños de Morgan”— atrapaban a las moscas seduciéndolas con plátanos podridos. Según se dice, el laboratorio estaba infestado de cucarachas, atraídas por el repugnante hedor. A Morgan y a sus estudiantes no les importaba trabajar noche y día: el suyo era un interés con un fascinante tema de estudio. En la actualidad, los laboratorios de ADN de alto rendimiento son enormemente técnicos e impecablemente limpios; sin embargo, no podrían haber existido sin los científicos inspirados como Morgan y sus estudiantes dedicados (véase Watson, 2003).
- 11 Desde la década de 1970 ha sido posible “cortar y pegar” segmentos de ADN: se requiere de un par de tijeras moleculares para cortar el ADN en secciones; después se necesita un pegamento molecular para manipular las secciones; y, por último, se necesita una máquina de duplicación molecular para amplificar el ADN (PCR). Estas herramientas engloban lo que se conoce como tecnología de “ADN recombinante”. Esta tecnología permite la fabricación de secuencias nuevas de ADN: de genes nuevos. (Watson, 2003, proporciona una buena introducción a los usos y métodos que subyacen a esta tecnología.)
- 12 La similitud entre las secuencias de codificación de proteínas (exones) y la divergencia entre secuencias de basura muestra que la selección natural ha sido de lo más eficaz en la eliminación de mutaciones: son muy inusuales en los exones, pero comunes en los intrones y en el ADN basura.
- 13 Una investigación en línea acerca de trastornos mendelianos se puede encontrar en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>
- 14 Aunque sea posible que los rasgos complejos no sigan una forma mendeliana de herencia, los muchos genes individuales que van juntos para formar las bases genéticas del rasgo son de naturaleza básicamente mendeliana: es decir, conforman alelos separados (que vienen en una variedad de formas) y pueden ser dominantes o recesivos (o algún intermedio entre estas dos posiciones extremas).
- 15 Por supuesto, los QTL son nada más que genes separados que contribuyen al fenotipo. Sin embargo, el *enfoque* QTL es distinto del enfoque mendeliano y del de genes candidatos en cuanto a que los QTL se ven dentro de un *complejo* genético: a fin de comprender las bases genéticas de los fenotipos cuantitativos complejos, es necesario identificar la interacción de un gran número de genes, cada uno de los cuales tiene un efecto pequeño.
- 16 Estos autores son francos críticos de las bases científicas y sociopolíticas de la investigación genética en psicología y psiquiatría. Se encuentran dentro de una “minoría” entre las personas que trabajan en la genética, pero en parte esto refleja el hecho de que otros científicos que no refrendan el poder científico de la genética humana sencillamente no trabajan dentro de esta área y, por lo tanto, tampoco escriben dentro de ella: se encuentran trabajando en otras áreas científicas que son más conducentes a sus propias creencias.
- 17 Otra forma de oposición a la genética cuantitativa proviene del improbable campo de la psicología evolutiva (PE). La PE se enfoca en los fenotipos típicos de la especie y compara las diferencias *entre* especies para intentar comprender las bases evolutivas de la psicología: se centra en las diferencias medias. En contraste, la genética cuantitativa (GC) está interesada no en las diferencias medias entre especies, sino en la varianza *dentro* de las especies (en especial en los seres humanos). Esta diferencia por sí misma no explica la

oposición entre la PE y la GC: es probable que esta oposición emane del deseo del PE de distanciarse del mal uso que se hizo de la genética evolutiva (darwinismo social) y clásica (mendeliana) a principios del siglo XX al corromper a la genética para propósitos políticos (es decir, eugenesia). Después de todo, la PE y su predecesora, la sociobiología, han tenido suficientes dificultades argumentando a favor de las bases darwinistas de la mente sin empantanarse en discusiones relacionadas con las diferencias entre seres humanos. (Véase el capítulo 2 para una discusión de sociobiología y PE.)

- 18** Para una discusión acerca del Proyecto del Genoma Humano, incluyendo cuestiones éticas, legales y sociales, acuda a www.ornl.gov/hgmis/.

Lecturas adicionales

Plomin, R., DeFries, J. C., Craig, I. W. y McGuffin, P. (2003). *Behavioral Genetics in the Postgenomic Era*. Washington: American Psychological Association.

Plomin, R., DeFries, J. C., McClearn, G. E. y McGuffin, P. (2001). *Behavioral Genetics*. Nueva York: Worth.

Primrose, S. B. y Twyman, R. M. (2004). *Genomics: Applications in Human Biology*. Oxford: Blackwell.

Aplicaciones

La parte III aplica nuestra comprensión de los “Fundamentos” (Parte I) y “Enfoques” (Parte II) de la psicología biológica a varias áreas de importancia en el comportamiento normal y anormal. Sería imposible revisar en detalle todos los temas posibles —tal ambición sería fútil dada la extensión de la literatura y de nuestro espacio limitado—. En lugar de ello, esta parte tiene la meta más modesta de enfocarse en cinco temas, tres de los cuales se relacionan con la psicopatología y dos que se relacionan con los procesos y conductas normales y cotidianos. A lo largo de estos capítulos se toman ejemplos ilustrativos de las perspectivas teóricas y metodológicas, tanto para demostrar la utilidad de estas teorías/enfoques al igual que como una manera de entender los temas específicos. Los cinco temas se cubren con cierto detalle a fin de dar profundidad de análisis y revelar el estado científico actual de nuestro conocimiento: cuando es adecuado, se subraya nuestra *falta* de conocimiento: ¡saber que *no* se sabe es, a veces, tan importante como saber que se sabe!

El capítulo 14 (“Trastorno clínico I: depresión”) describe los principales signos y síntomas de la depresión y la clasificación psiquiátrica de los trastornos depresivos (principalmente el trastorno depresivo mayor y el trastorno bipolar). Se examinan las explicaciones cognoscitivas junto con la explicación fisiológica, como se revela a través de la psicofarmacología, genética y neuroimagenología. También se considera un tratamiento novedoso para la depresión: la estimulación magnética transcraneal (EMT), utilizada principalmente en estudios experimentales de la función cerebral (véase capítulo 8). También se estudian las posibles funciones evolutivas de la depresión. Se presenta una narración personal acerca de la experiencia con la depresión bipolar de un profesor de psicología experimental, Stuart Sutherland, en un intento por transmitir la naturaleza cualitativa de este trastorno.

El capítulo 15 (Trastorno clínico II: ansiedad”) describe la principal clasificación de los trastornos de ansiedad, en el contexto de los estudios sobre psicofarmacología, psicofisiología, neuroimagenología y genética. También se analizan los modelos cognoscitivos para mostrar cómo se relacionan con las explicaciones puramente biológicas. De nuevo, se presentan las explicaciones evolutivas y un recuento personal de la ansiedad

(trastorno obsesivo-compulsivo: TOC) sobre las experiencias del psicobiólogo doctor Frederick Toates.

El capítulo 16 (“Trastorno clínico III: esquizofrenia”) discute la naturaleza de la psicosis y de la esquizofrenia y su propósito es disipar algunos de los mitos y errores de comprensión que rodean a estos padecimientos. Se presentan y comparan los síntomas diagnósticos de la esquizofrenia contra aquellos de otras formas de psicosis. Se analizan los procesos y sesgos cognoscitivos, en especial en relación con los delirios, y se asignan significados a los delirios y alucinaciones. Los abordajes estudiados incluyen la evaluación neuropsicológica, las tareas conductuales, psicofisiología, psicofarmacología, neuroimagenología y genética. También se resume el “enfoque de alto riesgo” para identificar a aquellos individuos que quizá estén propensos a desarrollar esquizofrenia, antes de considerar algunas de las posibles razones evolutivas para la existencia de este trastorno sumamente nocivo. Se proporciona un recuento detallado de la experiencia subjetiva con la psicosis del psicólogo centrado en la persona (humanista), el doctor Peter Chadwick, quien recibió su (segundo) título de doctorado por su estudio sobre los procesos cognoscitivos de la esquizofrenia.

El capítulo 17 (“Personalidad: emoción y motivación”) presenta una reseña de la variación normal en personalidad relacionada con los trastornos neuróticos. Primero se aclara el significado de las diferencias y singularidades individuales; luego se trata la explicación de Darwin acerca de la expresión de emoción en los animales como una introducción a las bases emocionales de la personalidad. Se describen los principales modelos estructurales de la personalidad y posteriormente se da una detallada explicación acerca de la neuropsicología de las tendencias motivacionales de acercamiento y evitación, que se considera que subyacen a las principales dimensiones de la personalidad (es decir, extroversión y neuroticismo). También se trata la genética de la personalidad, incluyendo los recientes estudios moleculares y la relevancia de los estudios sobre selección. Se describe en cierto detalle uno de los principales modelos neuropsicológicos de las diferencias individuales en motivación de acercamiento y evitación, a saber: la teoría de sensibilidad al reforzamiento, de Jeffrey Gray (TSR). Se resumen los estudios de neuroimagen sobre las reacciones a los estímulos emotivos y el papel de la personalidad en estas reacciones. Finalmente se discute la evolución de las diferencias individuales.

El capítulo 18 (“Cognición: computación y conciencia”) trata el tema de las bases biológicas de la cognición, en especial los problemas de los cálculos cerebrales y los misterios de la conciencia. Aquí se discuten algunos de los problemas teóricos espinosos en el debate cerebro-mente, incluyendo cómo cerrar la brecha entre la materia física del “cerebro” y la materia objetiva de la “mente”. Se describe y se hace una crítica del cerebro como una computadora general y se resume el papel de la computación en la psicología evolutiva, incluyendo el análisis de la existencia de contenidos innatos en los procesos computacionales como se observan en los sesgos de procesamiento (p. ej., razón lógica y detección del engaño). Se habla sobre la manera en que las ideas saltan de un cerebro a otro para formar la cultura en términos de la especulación de un sistema “meme” de selección y herencia. Posteriormente se delimitan y discuten los problemas de la conciencia dentro de una estructura biológica, seguido de la evidencia experimental (que proviene, por ejemplo, de la neuropsicología) relacionada con la forma y función de la percepción consciente. El capítulo se cierra con una descripción de una explicación biológica viable acerca de la evolución y función de la conciencia, producida por Jeffrey Grey, antes de concluir con una nota especulativa acerca de uno de los problemas remanentes: ¿por qué tenemos algún tipo de conciencia?

Gran parte de la discusión en estos capítulos tiene el propósito de demostrar que debería tomarse una perspectiva integrada del cerebro-mente y que, aunque los encabezados claramente definidos son convenientes para los autores (y lectores) de libros de

texto, no reflejan el funcionamiento coordinado del cerebro. En este sentido, el trabajo de Jeffrey Gray, quien realizó una significativa contribución a las cinco áreas que se tratan en la Parte III, atestigua la viabilidad de aplicar un abordaje teórico neuropsicológico común a aquello que quizá se consideren problemas independientes —éste es el enfoque que defiende Donald Hebb, cuyos pasos ha seguido Gray.

Lo que demuestran estos trabajos, tanto de Gray como de otros autores, es que incluso los aparentes misterios del cerebro-mente *son* problemas de la psicología biológica y que la aplicación de abordajes teóricamente persuasivos, junto con el uso de herramientas empíricas sofisticadas, produce conocimientos reales (aunque todavía no totales), opuestos a la especulación limitante de los datos, que es común en otras áreas de la filosofía y la psicología.



Trastorno clínico I: depresión

OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

El lector podrá:

1. Describir las características diagnósticas del trastorno depresivo mayor y del trastorno bipolar.
2. Resumir aquello que se sabe acerca de las anomalías estructurales observadas en la depresión.
3. Analizar las principales hipótesis y tratamientos de la depresión en psicofarmacología.
4. Evaluar las bases genéticas de la depresión y el papel de los factores ambientales.
5. Describir y dar una crítica de las explicaciones evolutivas acerca de las posibles funciones de la depresión.

La psicología biológica hace una importante contribución a la comprensión y tratamiento de los estados mentales anormales, denominados de manera colectiva *psicopatología* (enfermedad de la mente). En este y en el siguiente capítulo se presentan algunos de los principales padecimientos que caen dentro del rubro general de *neurosis*; luego, en el siguiente capítulo, la discusión se dirige a la *psicosis*, enfocándose en la esquizofrenia. Estos padecimientos son de interés teórico considerable, pero, de modo más trascendental, tienen gran importancia clínica: un número significativo de personas sufre de una o más de estas enfermedades, lo cual conduce a que se eleven los costos en función de una reducción en la calidad de vida (de las personas afligidas y de sus familiares/amigos), atención médica y pérdida de oportunidades educativas/laborales. Existen unas cuantas familias que no han sido afectadas de manera directa o indirecta por estos padecimientos. En el Reino Unido se puede obtener información y consejo sobre aspectos clínicamente pertinentes de la enfermedad mental a través del Royal College of Psychiatrists (www.rcpsych.ac.uk) y, en Estados Unidos, por medio de la American Psychiatric Association (www.psych.org).

Los dos principales conjuntos de trastornos neuróticos son la depresión y la ansiedad. Existen muchos síntomas asociados con ambos, incluyendo actos voluntarios, conductas motoras, motivación y alteración del procesamiento cognoscitivo, pero en su esencia se encuentra una alteración de la emoción. El tratamiento para estas enfermedades es predominantemente farmacológico y se conoce mucho acerca de sus bases psicofarmacológicas. En el capítulo 4 se tratan los fundamentos de las neuronas y de la neurotransmisión, y en el capítulo 12 se habla sobre las técnicas de psicofarmacología: estos capítulos forman la base de gran parte del material que se trata en los siguientes tres capítulos. Otros abordajes técnicos (p. ej., psicofisiológicos) se examinan de manera general para ilustrar aún más las bases biológicas de estos trastornos.

¿Qué son la emoción y el estado de ánimo?

La mayoría de los trastornos que se engloban bajo el nombre de *neurosis* implica una alteración de la emoción y del estado de ánimo y, con frecuencia, estas expresiones patológicas de la emoción/estado de ánimo parecen reflejar el extremo de un continuo del funcionamiento normal. Como veremos en el capítulo 17, existe una conexión muy estrecha entre la emoción/estado de ánimo cotidianos y su expresión clínica.

Todos conocemos de primera mano la naturaleza de la emoción: la ansiedad antes de una cita con el dentista, la sensación de anticipación antes de salir por primera vez con una pareja, la descarga de temor al ver una serpiente, el sentimiento de enojo cuando estamos disgustados, la frustración de no lograr alguna meta deseada, la tristeza de la muerte, la felicidad de una relación cercana y la exaltación del éxito. Algunos de nosotros también experimentamos extremos de emoción: éstos pueden ser *normales*, en el sentido de que el nivel de emoción que se experimenta es apropiado para la situación objetiva (p. ej., saber que un familiar acaba de morir), o *anormales* (patológicos), en el sentido de que el nivel de emoción experimentado está fuera de proporción con la situación objetiva (p. ej., temor a una araña casera). Las emociones son estados psicológicos que nos hacen sentir vivos —nos llevan a las máximas alturas de júbilo y a las abismales profundidades de la desesperación. Son importantes en sentido personal y científico. Pero, en tanto que es posible que sepamos cómo se *sienten* las emociones, es muy difícil expresar verbalmente y conceptualizar su naturaleza en términos psicológicos —entre otras razones, esto se debe a que los conductistas eligieron tratar a la experiencia emocional como datos científicos inválidos—. Nos guste o no, las emociones son reales o, cuando menos, *parecen* reales; por tanto, son el objeto de indagación psicológica válida. No obstante, nuestra experiencia personal con *nuestras propias emociones* no necesariamente nos habilita para comprender las emociones de los demás, en especial cuando sus emociones son extremas. De conformidad con esto, necesita ejercerse precaución cuando se interpretan las emociones de otras personas con base en la propia experiencia —el problema de conocer la experiencia de otras personas se analiza con más detalle en el capítulo 18—.

Una emoción se puede definir como un sentimiento (o afecto) experimentado de manera consciente (o, cuando menos, accesible a la conciencia) que abarca los pensamientos y que no tiene una naturaleza esencialmente cognoscitiva (aunque tiene un componente cognoscitivo) ni voluntaria. En general está fuera de nuestro control consciente inmediato y es más parecida a una inundación de sensación psicológica pura. A niveles patológicamente altos, domina nuestra conciencia, impidiendo el funcionamiento normal de nuestros procesos cognoscitivos e interrumpiendo nuestra conducta habitual. Por tanto, la emoción patológica se puede definir como un estado afectivo (fuera de proporción con la realidad objetiva) que penetra en la conciencia alterando las reacciones

adaptativas ante los estímulos cotidianos. La emoción fuerte que es proporcional a la realidad objetiva (p. ej., al enfrentar una amenaza real) no debería considerarse patológica, aunque quizá requiera intervenciones terapéuticas similares (p. ej., medicamentos ansiolíticos para alguien que está enfrentando la muerte).

El término *emoción* se reserva generalmente para el sentimiento afectivo dirigido hacia algún objeto o situación específicos. En un sentido más formal, emoción se relaciona con un estímulo reforzador: en general es acerca de algo (este “algo” puede ser específico o general) y tiende a ser de corta duración. En contraste, el término *estado de ánimo* o humor se reserva en general para los sentimientos de mayor duración que no necesariamente se vinculan con algún suceso (p. ej., todos nos hemos despertado de “mal humor” que persiste durante todo el día sin razón aparente). Aunque esta distinción entre emoción-estado de ánimo es un tanto arbitraria —por ejemplo, es frecuente que el estado de ánimo se rastree a un estímulo reforzador específico (aunque quizá su efecto sea tan evidente como para una emoción específica y de corta duración)— éste es el punto de partida para comprender los estados afectivos (véase Matthews, Deary y Whiteman, 2003).

Con frecuencia, la emoción y el estado de ánimo se clasifican en dos dimensiones fundamentales: *positiva* (apetitiva) y *negativa* (aversiva) —los animales favorecen subjetivamente a la primera y eluden la segunda. En términos de efectos, es posible describir a la emoción en cuatro dimensiones: *a*) conductual; *b*) fisiológica; *c*) cognoscitiva, y *d*) subjetiva. Por ejemplo, cuando tenemos miedo (p. ej., al escuchar un ruido en la casa cuando estamos solos tarde por la noche): *a*) la conducta en curso se inhibe inicialmente y escuchamos con atención (*conducta*); *b*) se liberan hormonas y neurotransmisores para prepararnos a una acción rápida (*fisiología*); *c*) los recursos cognoscitivos se dirigen a la fuente potencial de amenaza (p. ej., atención y razonamiento: *cognición*), y *d*) nos abruma una sensación de tensión y aprensión (*subjetiva*). Estos cuatro aspectos son importantes para comprender la importancia fisiológica y psicológica de la emoción. El estado de ánimo también involucra estos cuatro elementos, pero su activación es menos marcada y de mayor plazo —no hay duda de que, cuando estamos de “mal humor”, se alteran nuestros estados conductuales, fisiológicos, cognoscitivos y subjetivos—.

Cuando estos estados de emoción/ánimo se vuelven respuestas semipermanentes y habituales, forman rasgos de personalidad, como se evalúan a través de medidas psicométricas. Por lo tanto, es posible hablar de la “persona ansiosa” como aquella que está pronta a mostrar los signos característicos de ansiedad a la menor provocación. El capítulo 17 analiza la manera en que estos procesos emocionales normales y habituales se relacionan con una variedad de trastornos psicopatológicos neuróticos y cómo se puede entender la naturaleza de las emociones patológicas desde la perspectiva de las expresiones normales de la emoción.

Antes de discutir los síntomas (expresiones), etiología (causas), tratamiento (terapia) y pronóstico (resultado esperado), primero resumiré la clasificación del trastorno mental desde la perspectiva de la práctica clínica de los psiquiatras. En cada trastorno, los síntomas se resumen de acuerdo con la cuarta edición (revisada) del *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales* (DSM-IV-R, American Psychiatric Association, 2000).



¿A qué grado podemos utilizar nuestra propia experiencia de los estados emocionales para comprender las experiencias emocionales de otras personas?

Clasificación psiquiátrica: DSM-IV-R

El DSM-IV-R es uno de los principales sistemas de clasificación (*nosológica*) utilizado en psiquiatría; el sistema alternativo de clasificación es la *Clasificación Estadística In-*

ternacional de Enfermedades y Problemas Mentales Relacionados de la Organización Mundial de la Salud (CIE-10, OMS, 1992). El DSM-IV-R proporciona los criterios descriptivos e información estadística para el diagnóstico del rango completo de trastornos psiquiátricos.

El DSM es deliberadamente *ateórico* al evitar las recomendaciones etiológicas y de tratamiento —una decisión que se basa en gran medida en: *a*) el considerable debate que aún rodea a la causa de los trastornos mentales y *b*) el deseo de lograr una estandarización y confiabilidad diagnósticas—. Los trastornos se clasifican siguiendo cinco ejes: *a*) el eje I incluye los *trastornos clínicos* (p. ej., trastornos del estado de ánimo; trastornos de la alimentación, trastornos de ansiedad); *b*) el eje II comprende los *trastornos de la personalidad* y el *retraso mental* (p. ej., trastorno esquizotípico de la personalidad) que a menudo pueden confundir un diagnóstico primario de un trastorno clínico; *c*) el eje III se refiere a *padecimientos médicos generales* (p. ej., enfermedades infecciosas y parasitarias), que son potencialmente pertinentes para comprender o manejar un trastorno clínico; *d*) el eje IV evalúa los *problemas psicosociales y ambientales* (p. ej., problemas de vivienda), que son factores que posiblemente afecten el diagnóstico, tratamiento y pronóstico de los trastornos mentales, y *e*) el eje V *evaluación global del funcionamiento* (funciones psicológica, social y laboral) que proporciona información necesaria para la planeación del tratamiento y medición de resultados.

El propósito del sistema DSM es imponer rigor diagnóstico a la psiquiatría que conduzca a confiabilidad del diagnóstico. La confiabilidad es especialmente importante en el contexto de la valoración de las intervenciones de tratamiento: necesita saberse que aquello que se clasifica como depresión mayor en Detroit, Estados Unidos, es lo mismo que en Londres, Reino Unido (por supuesto, es importante no confundir confiabilidad con validez: una consistencia en la práctica diagnóstica no necesariamente significa que el diagnóstico es correcto).¹ El sistema DSM fuerza a considerar varios aspectos diversos de la vida del paciente: los síntomas evidentes son sólo *una* fuente de información. Por ejemplo, un episodio agudo de paranoia no necesariamente implica una psicosis (podría ser causado por una infección temporal) o quizá represente un rasgo duradero de la personalidad, lo cual implica un trastorno de personalidad. Bien puede ser que un paciente “deprimido” tenga motivos para sentirse deprimido en su vida social o laboral y tal vez su estado sea una reacción completamente comprensible ante una pérdida real de control; un paciente muy ansioso quizá esté confrontando sucesos sumamente aversivos en su vida cotidiana. Los síntomas son sólo una guía: no son el diagnóstico. El sistema DSM define los signos y síntomas necesarios y suficientes para el diagnóstico de un trastorno mental.



PREGÚNTASE

¿Qué factores es necesario tomar en cuenta cuando se diagnostica un trastorno psiquiátrico?

Definición de depresión

La depresión es uno de los principales *trastornos afectivos*. Representa un conjunto de signos y síntomas (síndrome) que se relaciona con alteraciones de la emoción/estado de ánimo, motoras, de motivación y cognoscitivas —uno de los síntomas, aunque particularmente importante, es un estado de ánimo anormal (bajo)—. Existen anomalías en *funciones vegetativas* (p. ej., sueño, apetito, peso e impulso sexual), *características cognoscitivas* (p. ej., periodo de atención, memoria, control de impulsos), *características conductuales* (p. ej., motivación, placer e interés) y *características físicas* (p. ej., cefaleas y tensión muscular —estos problemas físicos, en sí mismos, pueden ser muy debilitantes)—.

Se ha estimado que se pierden más años de funcionamiento sano debido a la depresión que por ningún otro trastorno (excepto por las enfermedades perinatales y de

comunicación en la infancia) y, para el año 2020, la carga económica impuesta por los trastornos afectivos será menor sólo a la provocada por la cardiopatía isquémica (Murray y Lopez, 1997). La prevalencia durante la vida es de alrededor del 10% y muchos casos no se informan ni reciben tratamiento, lo cual conduce al suicidio. Sin embargo, a pesar de los desafíos cotidianos de la depresión, algunas personas se esfuerzan en superarla y logran grandes cosas.

Por ejemplo, sir Winston Churchill era una persona sumamente emocional que sufrió de episodios periódicos de depresión durante gran parte de su vida adulta —su médico personal lord Moran documentó sus luchas cotidianas con la depresión (Moran, 1966), a la cual Churchill llamaba su *perro negro* (para un análisis psiquiátrico, consúltese Storr, 1989).² Pero, a pesar de sus considerables problemas psicológicos, Churchill mantuvo una formidable tasa de trabajo durante su carrera de 60 años y evidenció un excelente desempeño durante la Segunda Guerra Mundial —de hecho, se podría especular que, durante los días oscuros del inicio de la guerra cuando Gran Bretaña estaba al borde de la derrota, la incapacidad de Churchill para distinguir su propia depresión personal y la sensación de catástrofe de aquello que estaba justificado por las circunstancias objetivas le permitió continuar de manera desafiante al pie del cañón (en un sentido real, desafió tanto a su propia depresión como a Hitler; figura 14.1)—. La vida de Churchill muestra varios aspectos importantes de la depresión y sugiere que, en *ciertas circunstancias*, quizá sea útil.

Estilo de atribución (explicación)

Antes de embarcarnos en nuestro viaje por las teorías biológicas de la depresión, debería reconocerse el importante papel de la cognición —en particular, es importante la interacción de los factores “biológicos” y “cognoscitivos”: ambos son parte del mismo sistema psicofisiológico—.

Todos experimentamos decepciones y adversidades que pueden definirse como “deprimentes”; incluso es común que hayamos escuchado que “el clima es deprimente” (que, en el caso del trastorno afectivo estacional, TAE, bien puede serlo; Mersch *et al.*, 1999). No obstante, la depresión clínica es más que una decepción o tristeza cotidiana; es, en



FIGURA 14.1

Sir Winston Churchill, con su característica señal de desafío de la “V de la victoria” durante la Segunda Guerra Mundial. (© Fotografía Underwood y Underwood/CORBIS.)

diversos grados, una sensación de pérdida, falta de valía, baja autoestima y un sentimiento de desamparo en cuanto a que la vida está más allá de nuestro control —en sentido crucial, un sentimiento de que uno tiene la culpa de las cosas malas que le suceden—. Existe una *triada cognoscitiva* que se relaciona con los pensamientos y atribuciones negativas acerca de: *a*) el mundo, *b*) uno mismo y *c*) el futuro. Las atribuciones (p. ej., causas supuestas) de una persona depresiva típica para los sucesos negativos (p. ej., reprobación un examen, perder al novio/novia) son: *a*) “es mi culpa” (atribución *interna*); *b*) “siempre será mi culpa” (atribución *estable*), y *c*) “no sirvo para nada” (atribución *global*). Estas atribuciones —es decir, las razones habituales que se dan para los sucesos buenos y malos en el mundo— se conocen como *estilo de atribución* o explicación (Abramson, Seligman y Teasdale, 1978); estos estilos se pueden medir a través de cuestionarios como el Attributional Style Questionnaire (ASQ: Cuestionario de estilos de atribución; Peterson *et al.*, 1982).³ La terapia cognitiva-conductual (TCC) pretende reestructurar estas cogniciones sesgadas para desarrollar una perspectiva más racional (es decir, positiva) de la vida. Ahora existe una vasta literatura sobre las predisposiciones cognoscitivas observadas en la depresión que reflejan un rango de procesos de memoria y toma de decisiones (p. ej., Fossati *et al.*, 2004; van Vreeswijk y de Wilde, 2004).

En un estudio se utilizó una tarea Stroop modificada con información emocional autodescriptiva que consistía en nombrar el color en el que diferían los adjetivos positivos y negativos según el grado al que describían a la persona; estos adjetivos meta estaban preparados (*priming*) de acuerdo con frases emocionales que variaban según el grado de autorreferencia. Los resultados mostraron que los pacientes depresivos, en comparación con los controles sanos, mostraban mayor lentitud debida a los adjetivos meta autodescriptivos preparados según frases autodescriptivas negativas más que cualquier otra combinación de adjetivos meta y preparados (p. ej., adjetivos meta negativos preparados por frases no autodescriptivas) (Segal *et al.*, 1995) —este hallazgo sugiere que la información negativa acerca de sí mismo está sumamente interconectada en el sistema cognoscitivo de los pacientes con depresión—. Elliot (1998) proporciona una reseña acerca de la compleja literatura neuropsicológica y analiza algunos de los problemas metodológicos y teóricos relacionados.

Comprender las bases conductuales y cognoscitivas de la depresión es tan importante como comprender las bases puramente biológicas (p. ej., la acción de los fármacos en receptores específicos). Por ejemplo, los fármacos no ejercen un efecto mágico sobre el estado psicológico; más bien, influyen en los sistemas neuropsicológicos que están subordinados a estos estados. Los procesos conductuales y cognoscitivos también tienen el poder de influir en estos estados. Regresemos al caso de sir Winston Churchill. Fue uno de los grandes oradores en la historia y parecía un disertante naturalmente dotado, pero esta apariencia es engañosa. Churchill logró su éxito en oratoria pública no por un don de la naturaleza sino a través de varias estrategias cognoscitivas-conductuales. De hecho, tenía un temor crónico a hablar en público, el cual superó con meticulosa preparación. También luchó contra su depresión recurrente a través de pasatiempos físicamente creativos, como la albañilería, y redujo sus preocupaciones con una forma improvisada de terapia cognoscitiva-conductual (TCC): “Me ayuda poner por escrito media docena de cosas que me preocupan. Digamos que dos de ellas desaparecen; con cerca de otras dos no hay nada que se pueda hacer, por lo cual no tiene caso preocuparse, y dos quizás puedan arreglarse” (Moran, 1966, p. 167). Lo que permiten tales formas de “autoterapia” es lograr un control instrumental sobre sucesos que de otras maneras son amenazantes e imposibles de predecir y la manera más directa de lograr este control instrumental es a través de la conducta (incluyendo la conducta cognoscitiva). Por esta razón, los enfoques de la teoría del aprendizaje (véase capítulo 7) son importantes en todas las formas de psicopatología.



PREGÚNTASE

¿La teoría del estilo de atribución ayuda a explicar la depresión del “perro negro” de sir Winston Churchill?

Categorías diagnósticas

El DSM-IV-R divide los trastornos del estado de ánimo en varias categorías amplias: *trastornos depresivos* (depresión unipolar) y *trastornos bipolares* (que incluyen varias categorías de psicosis maniaco-depresiva). Los trastornos depresivos incluyen dos trastornos principales: *trastorno depresivo mayor* y *trastorno distímico*. Los trastornos depresivos se distinguen de los *trastornos bipolares* por la ausencia de cualquier antecedente de episodios maníacos o hipomaniacos (episodios mixtos, que contienen tanto depresión como manía). La finalidad del tratamiento es diseñar la intervención para adecuarla al padecimiento específico de los pacientes individuales. De este modo, existen diversos tipos de depresión. Los pacientes presentan diferentes síntomas y sus síntomas son únicos de sus experiencias de vida.

Trastorno depresivo mayor

El trastorno depresivo mayor se caracteriza por uno o más episodios depresivos (es decir, cuando menos dos semanas de estado de ánimo deprimido o pérdida de interés o placer en casi todas las actividades). Un diagnóstico requiere que el paciente tenga cuando menos otros cuatro síntomas relacionados con: cambios en apetito o peso, sueño y actividad psicomotora; disminución de la energía; sentimientos de falta de valía o culpa; dificultad para pensar, concentrarse o tomar decisiones; o pensamientos recurrentes de muerte o ideación, planes o intentos de suicidio. Es posible que al principio se niegue la tristeza, pero se revela durante la entrevista; algunos pacientes presentan quejas somáticas en lugar de sentimientos de tristeza y muchos individuos informan de un aumento en irritabilidad, enojo y frustración.

La depresión se puede desarrollar a lo largo de días o semanas y un periodo *prodrómico*, previo al episodio depresivo, puede incluir síntomas de ansiedad y síntomas depresivos leves que han persistido durante semanas o meses. Es posible que un episodio depresivo dure cuatro meses o más.

Trastorno distímico

El trastorno distímico se caracteriza por cuando menos dos años de estado de ánimo deprimido en la mayoría de los días, acompañado de síntomas depresivos adicionales que no satisfacen los criterios del trastorno depresivo mayor. La distimia es una forma de grado menor, pero muy crónica, de depresión; es posible que represente una enfermedad relativamente estable y persistente o quizás ocurra entre episodios de depresión mayor. Cuando los episodios depresivos mayores se superponen con la distimia, el padecimiento resultante se denomina en ocasiones *depresión doble*.

Trastorno bipolar

Un episodio maniaco se define como un periodo específico durante el cual existe un estado de ánimo anormal y persistentemente elevado, expansivo e irritable que dura cuando menos una semana. Esta perturbación del estado de ánimo debe estar acompañada de cuando menos tres síntomas adicionales de una lista que incluye: autoestima inflada o grandiosidad; disminución en la necesidad de sueño; verborrea, fuga de ideas, distracción, aumento en la participación en actividades orientadas a meta o agitación psicomotora y participación excesiva en actividades placenteras con elevado potencial de

consecuencias dañinas. La alteración debe ser suficiente para causar un deterioro notable en el funcionamiento social y laboral o requerir hospitalización, o acompañarse de características psicóticas, como tener una relación especial con Dios o alguna figura pública, como un político famoso o una figura del entretenimiento. Los pacientes que están en fase maniaca con frecuencia no reconocen que están enfermos y resisten los intentos de tratamiento, irritándose a menudo con las personas que no pueden comprender o aceptar sus ideas y conducta, que para ellos quizá parezca perfectamente normal. Existen varios subtipos de trastorno bipolar: *a)* trastorno bipolar I, *b)* trastorno bipolar II y *c)* trastorno ciclotímico.

El *trastorno bipolar I* se caracteriza por uno o más episodios maníacos o mixtos que generalmente se acompañan de trastorno depresivo mayor; el *trastorno bipolar II* se caracteriza por uno o más episodios depresivos mayores acompañados de cuando menos un episodio hipomaniaco; el *trastorno ciclotímico* se caracteriza por cuando menos dos años de numerosos periodos de síntomas hipomaniacos que no satisfacen los criterios de episodio maniaco y numerosos periodos de síntomas depresivos que no satisfacen los criterios de un episodio depresivo mayor; sin embargo, la presencia de hipomanía y depresión son evidentes para el clínico entrenado. (Para un sitio autorizado, consulte: [www.mentalhealthcare.org.uk/.](http://www.mentalhealthcare.org.uk/))

El curso longitudinal de la enfermedad bipolar se caracteriza por muchos episodios recurrentes, algunos depresivos y otros maníacos o hipomaniacos y algunos episodios mixtos con aspectos simultáneos de manía y depresión. Estos episodios alternados pueden cambiar con rapidez entre sí, con cuando menos cuatro episodios de depresión/manía en 12 meses. Aunque las estadísticas difieren, muchos pacientes bipolares son internados en hospitales en diversas ocasiones a lo largo de su vida; la mitad intentan suicidarse y muchos no están casados, no tienen empleo y reciben beneficios de la beneficencia pública. Estas consecuencias personales y sociales son en parte el resultado de un diagnóstico, tratamiento y resultado inadecuados, y el estigma social vinculado con la enfermedad mental es una fuente adicional de tensión. Estos factores han mejorado de modo notable en años recientes, lo cual conduce a un resultado más positivo para muchos pacientes. Muchos pacientes bipolares pueden tener y tienen una vida exitosa y satisfactoria.

En un episodio mixto, en un periodo de cuando menos una semana, el paciente experimenta estados de ánimo que alternan rápidamente y que satisfacen los criterios tanto de un episodio maniaco como de un episodio depresivo mayor. En el episodio hipomaniaco, existe un periodo preciso durante el cual existe un estado de ánimo anormal y persistentemente elevado, expansivo e irritable que dura cuando menos 4 días. Como ocurre con un episodio maniaco, este periodo de anormalidad debe acompañarse de cuando menos tres síntomas adicionales.



PREGÚNTASE

¿La clasificación del DSM-IV toma en cuenta todos los aspectos de la depresión?

Profesor Stuart Sutherland: psicólogo y paciente bipolar

Stuart Sutherland, un profesor de psicología experimental, escribió un conmovedor relato de su experiencia con la depresión y la manía, al igual que su reacción a las diversas terapias psicológicas que recibió (Sutherland, 1976; *Breakdown: A Personal Crisis and Medical Dilemma: Colapso: una crisis personal y un dilema médico*). Bien vale la pena leer este libro por sus discernimientos acerca de la naturaleza subjetiva de la depresión bipolar (la *crisis personal*), al igual que por su discusión del papel de la psiquiatría y la psicoterapia (el *dilema médico*). Su libro logra en cierta medida transmitir la desventura y enorme angustia de la enfermedad mental; como señaló Sutherland (1976, p. 8):

Hasta mi colapso, me resultaba difícil compadecerme adecuadamente de mis amigos que eran neuróticos en mayor o menor grado. Durante cuarenta y cinco años nunca había sabido cómo era sentirse deprimido o ansioso y, siendo yo mismo un tanto hipocondríaco, podía compadecerme de mis amigos que estaban físicamente enfermos, pero era incapaz de comprender a un nivel emocional los sentimientos de alguien que sufre un tormento puramente mental —y esto a pesar del hecho de ser un psicólogo y de que, por tanto, había leído mucho acerca del tema de la enfermedad mental—.

Este pasaje muestra qué tan difícil es comprender verdaderamente las experiencias psicológicas de los demás, a pesar de nuestro sincero deseo de hacerlo, lo cual con frecuencia se expresa en la frase banal “te entiendo”.

Sutherland prosigue describiendo la experiencia de ansiedad:

El inicio de mi neurosis estuvo marcado por niveles de ansiedad física que no habría creído posibles. Si uno casi sufre un accidente de tránsito, hay una demora de uno o dos segundos y luego la boca del estómago parece irse al piso y las piernas se sienten como gelatina. Era este sentimiento multiplicado *por mil* el que me abrumaba a todas horas del día y la noche (p. 2; cursivas añadidas).

Cuando la depresión cesaba, el estado de ánimo positivo regresaba de manera drástica y en el curso de 24 horas, Sutherland pasaba de un estado de tristeza desesperanzada a un estado de ánimo de optimismo y fascinación con el mundo que lo rodeaba. Sin embargo, no todo estaba bien en estos “desenlaces”. Durante los siguientes 3 meses, Sutherland, según admite él mismo, se comportaba de un modo que era “casi tan enloquecido como mi comportamiento durante la depresión” (p. 63). Estaba hipermaníaco (“acelerado”) y se comportaba sin culpa o reserva, combinando un optimismo exagerado con gastos monetarios imprudentes, una incapacidad para dejar de hablar y una tendencia a hacer bromas pesadas (incluyendo un vergonzoso incidente en el que participó su esposa en una tienda de artículos sexuales en Londres y un divertido encuentro con una prostituta en el tren de media noche de Londres a Brighton). También estaba convencido de que haría una fortuna escribiendo un texto sumamente exitoso de introducción a la psicología: ¡realmente las divagaciones de una mente perturbada! Su estado hipermaníaco le parecía agradable y duraba entre 3 y 4 meses, cuando la depresión regresaba.

Otra famosa científica y paciente bipolar es la profesora Kay Jamison, quien sorprendió a sus colegas psiquiatras en 1995 al declarar que habría sufrido depresión bipolar durante largo tiempo. Ha escrito varios libros sobre este trastorno: *Una mente inquieta* (1995), que describe sus experiencias; *Marcados con fuego* (1993), que explora los vínculos entre el trastorno bipolar y la creatividad, y *Manic-Depressive Illness* (2002: Enfermedad maniaco-depresiva), que proporciona un resumen de la ciencia acerca del trastorno bipolar.

Estas narraciones dan un discernimiento, aunque de segunda mano, sobre la naturaleza subjetiva de la depresión bipolar. También proporcionan indicios importantes sobre la naturaleza del trastorno y pueden llevarnos más allá de la lista de síntomas que se encuentra en el sistema de clasificación psiquiátrica: estos indicios podrían sugerir procesos psicológicos inherentes al trastorno y, por lo tanto, satisfacer una función en promover el avance de la investigación (ejemplos de este proceso se ven en relación con la esquizofrenia; véase capítulo 16).

Los intentos por comprender las bases biológicas de la depresión abarcan un campo amplio y diverso. Este capítulo sólo puede rascar la superficie de esta literatura. Las siguientes secciones dan una reseña de lo que se conoce en cuatro áreas: *a*) anomalías cerebrales, según se revelan a través de estudios de neuroimagenología sobre el volumen (tamaño) de las regiones/estructuras; *b*) abordajes psicofarmacológicos; *c*) estimu-



PREGÚNTASE

¿Qué aporta a nuestra comprensión del trastorno bipolar la narración personal de Stuart Sutherland?

lación magnética transcranial (EMT) como tratamiento potencial, y *d*) estudios genéticos cuantitativos (en el siguiente capítulo se cubren los estudios genéticos moleculares pertinentes).

Neuroimagen: volumen estructural

Se ha utilizado una variedad de procedimientos de neuroimagen para estudiar la depresión. Por ejemplo, estos estudios han encontrado una reducción del flujo sanguíneo en la corteza prefrontal izquierda y, a veces, derecha; volumen reducido en la corteza orbitofrontal (Bremner *et al.*, 2002) y anormalidades funcionales en las estructuras límbicas, como la amígdala y el hipocampo, ganglios basales y giro cingulado (George, 1997; Sheline, 2003).

Van Elst y colaboradores (2000) informaron, luego de haber utilizado IRM volumétricas, que los pacientes con depresión presentaban aumento significativo del tamaño de la amígdala derecha e izquierda, y Kumar y colaboradores (2000) encontraron una reducción en la asimetría volumétrica normal en las regiones frontales. En una reseña de la literatura, Oquendo y Mann (2001) concluyeron que el volumen del lóbulo frontal se reduce en la depresión mayor. Sin embargo, no todos los estudios han informado reducción en la corteza prefrontal de los pacientes con depresión (p. ej., Branbilla *et al.*, 2002); tales inconsistencias también se han informado para otros supuestos sitios anormales; por ejemplo, atrofia en el hipocampo (Rusch *et al.*, 2001).

Sheline (2003) proporciona el siguiente resumen de los principales hallazgos que se relacionan con anormalidades estructurales del cerebro encontradas en la depresión (incluyendo trastorno bipolar). Se han informado cambios cerebrales, asociados especialmente con la depresión de inicio temprano, en el hipocampo, amígdala, núcleo caudado, putamen y corteza frontal. Estas estructuras forman un circuito neuroanatómico conocido como *haz límbico-cortical-estriado-palido-talámico* —este conjunto de estructuras cerebrales interconectadas fue descrito inicialmente por Nauta (1972)—.



PREGÚNTASE

¿Qué nos podrían informar las neuroimágenes estructurales acerca de los síntomas observados en la depresión?

Hipótesis de la toxicidad neural

Los episodios de depresión se asocian con elevación en los niveles de hidrocortisona y está implicada una disfunción del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenales (HHS) (véase capítulo 6). Estos niveles elevados de cortisona son excitotóxicos en diversas regiones cerebrales (p. ej., hipocampo, amígdala y corteza prefrontal, que son todas áreas con altas concentraciones de receptores de glucocorticoides); la neurotoxicidad de los glucocorticoides está bien documentada y es posible que esto explique la reducción en volumen y la alteración de la función asociada con estas estructuras (Sapolsky, 2000). Sin embargo, la plasticidad neuronal (especialmente en el hipocampo) quizá remedie en cierto grado estos efectos tóxicos, pero sólo si se reducen el estrés y la depresión —como se discute más adelante, tal reducción es una función importante de los fármacos antidepresivos—. Sin embargo, el estrés temprano en la vida quizá produzca una hipersensibilidad permanente hacia el estrés, mediado en parte por un eje HHS disfuncional (Heim *et al.*, 2001). Existe evidencia de que la cantidad total de tiempo que los pacientes han tenido depresión se asocia con la magnitud de la reducción en el volumen del hipocampo (para una reseña, véase Sheline, 2003). En un estudio se mostró una correlación entre los niveles elevados de hidrocortisona medidos longitudinalmente y mayor pérdida de

volumen en el hipocampo en el envejecimiento normal en seres humanos (Lupien *et al.*, 1998). Por ende, la depresión es tanto una enfermedad fisiológica como psicológica, lo cual aumenta significativamente el riesgo de una amplia variedad de procesos patológicos (p. ej., demencia).

Los vínculos entre las estructuras límbicas y corticales hacen surgir también la posibilidad de que el daño excitotóxico a una región se esparza a otras regiones. Un mecanismo para este proceso de destrucción implica la glía: estas células reducen el exceso (nivel excitotóxico) de glutamato (el principal neurotransmisor excitatorio), mantienen las funciones metabólicas y producen factores de crecimiento nervioso y factores tróficos (esenciales para la formación de nuevas conexiones). Es posible que la pérdida de glía aumente la probabilidad de daño neurotóxico. En este sentido, es interesante que una de las características distintivas del cerebro de Albert Einstein haya sido una mayor densidad de células de glía (véase capítulo 3). De este modo, la pérdida de glía sería responsable de la pérdida de volumen en el circuito límbico-cortical-estriado-palido-talámico. La inhibición inducida por estrés de la neurogénesis es otro posible mecanismo para la producción de pérdida de volumen —en los animales de experimentación, el estrés temprano (p. ej., crianza en aislamiento) conduce a varios cambios estructurales, funcionales y neuroquímicos—. Se han realizado pocos trabajos con seres humanos, aunque existe evidencia de cambios estructurales inducidos por estrés en el trastorno por estrés postraumático (TEPT; véase el siguiente capítulo). En la figura 14.2 se muestran las posibles relaciones entre los cambios en el volumen cerebral y la depresión.

No obstante, la interpretación de tales hallazgos es problemática porque los estudios de neuroimagen siguen siendo, en esencia, correlativos (véase capítulo 10). En este sentido, es difícil saber si el volumen cerebral o los patrones de activación anormales son la causa o el resultado de la depresión y el papel de los medicamentos en estos efectos es otra variable extraña, incluso cuando se han encontrado asociaciones bastante claras entre el volumen estructural y el estatus de la enfermedad (p. ej., DelBello *et al.*, 1999). Es posible que existan efectos sobre el volumen estructural (p. ej., hipocampo) como

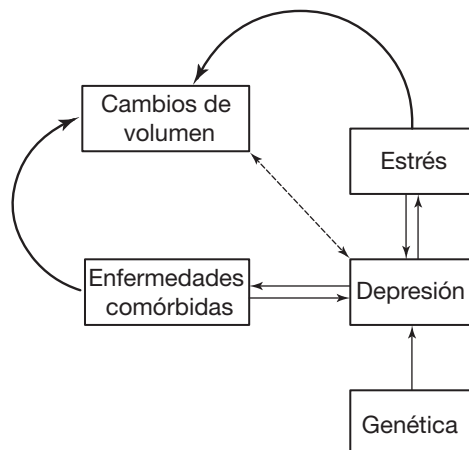


FIGURA 14.2

Modelo de Sheline (2003) acerca de las interacciones hipotéticas que explican algunos de los cambios estructurales en el cerebro que se informan en la depresión. Muchas enfermedades comórbidas se asocian con cambios estructurales cerebrales y los modelos animales demuestran cambios estructurales en el cerebro inducidos por estrés (flechas sólidas). La depresión se asocia tanto con el estrés como con enfermedades comórbidas, pero no está claro si existe una contribución independiente de la depresión mayor a los cambios estructurales cerebrales (líneas punteadas).

resultado de la gravedad de la enfermedad, el género y la respuesta al tratamiento (Vakili *et al.*, 2000) o quizá sean el resultado de efectos asociados con la depresión pero independientes (p. ej., enfermedad). Sin embargo, las teorías en esta área siguen siendo especulativas en su mayoría.

Para ilustrar la complejidad de esta literatura, Frodl y colaboradores (2003) encontraron que los pacientes con un primer episodio de depresión tenían volúmenes mayores en la amígdala, pero que, al comparar el tamaño de la amígdala entre pacientes con depresión recurrente y controles equiparados, no se encontraron diferencias. Una explicación para este hallazgo podría ser los efectos de atrofia debidos al progreso de la enfermedad (a través de procesos excitotóxicos; véase capítulo 12), que elimina el volumen mayor de la amígdala en los pacientes que presentan recaídas. Empero, para que esta interpretación reciba apoyo, sería necesario dar seguimiento en un estudio prospectivo a estos pacientes que presentan un primer episodio. La mayoría de los estudios de neuroimagenología son transversales y a menudo emplean muestras pequeñas y no informan de tales datos prospectivos: esto dificulta la interpretación confiada de los resultados.

Para obtener respuesta a esta difícil pregunta causal se requeriría la inducción experimental de la depresión (lo cual es éticamente inaceptable) —esto sólo es posible en animales (no humanos) experimentales—. Por esta razón, sería necesario buscar otras estrategias de investigación; por ejemplo, comparar pacientes iniciales con pacientes crónicos; realizar estudios longitudinales para evaluar los efectos del progreso de la enfermedad sobre los volúmenes y funciones cerebrales; correlacionar las anomalías volumétricas y funcionales con el tipo e intensidad de los síntomas; e investigar el rango normal de relaciones funcionales y estructurales en la población normal para evaluar factores de vulnerabilidad (alto riesgo) en la población general.

La sofisticación de los estudios de neuroimagenología avanza con rapidez y los hallazgos volumétricos en la depresión se están investigando en cuando a neurotoxicidad (p. ej., por glucocorticoides), disminución en el factor de crecimiento derivado del cerebro, disminución en neurogénesis y pérdida de plasticidad (Sheline, 2003). Como se vio en el capítulo 12, los neuroquímicos son sólo una parte de la compleja cadena de sucesos neuronales que forman una sucesión desde la expresión molecular de los genes a la reorganización neuronal (plasticidad) en respuesta a los estímulos ambientales. En el caso del volumen cerebral, el importante papel de los factores psicofarmacológicos es evidente.

El breve resumen de los estudios anatómicos con neuroimagen revela la complejidad de la interpretación de datos, incluso cuando están disponibles patrones consistentes de resultados. Aunque es tentador hacer afirmaciones generales cuando se resumen tales datos, esto es inapropiado porque, en común con otras áreas de la psicología, esta literatura *es* compleja. En este sentido, también vale la pena señalar que es frecuente que los científicos estén en desacuerdo entre sí acerca de la pertinencia, importancia e interpretación de los datos, y en las áreas de investigación que tienen un avance rápido no es fácil encontrar coincidencias de opinión, como tampoco debería esperarse tal consenso, debido a que la ciencia es una actividad muy competitiva. Si gran parte de la psicología biológica parece fragmentaria, con muchas diferencias de opinión científica y más preguntas que respuestas, entonces incluso esto es un importante avance en la comprensión de la naturaleza de la ciencia psicológica, al igual que de la ciencia en general.

Además de los estudios de neuroimagenología —incluyendo los muchos estudios funcionales que no se tratan aquí— también ha habido un gran número de estudios psicofisiológicos de la depresión, incluyendo todas las técnicas tratadas en el capítulo 9. En lugar de hacer el intento por resumir toda esta literatura, esta sección examina una herramienta que ha atraído considerable atención de la investigación como forma novedosa de terapia.



PREGÚNTASE

¿Cuáles son los problemas con la hipótesis de que las perturbaciones en neurotransmisión son la causa de la depresión?

Psicofarmacología: introducción

Aunque existen diversos abordajes de tratamiento para la depresión, incluyendo las varias terapias psicológicas (especialmente la terapia cognoscitiva-conductual), el tratamiento farmacológico es, con mucho, el más común y conveniente. Muchos pacientes que reciben medicamentos para la depresión nunca llegan a acudir con un psiquiatra; es frecuente que se les trate en un ambiente de atención primaria (p. ej., por un médico general). De manera menos frecuente se ofrece alguna forma de tratamiento psicológico: éste puede ir desde la terapia psicodinámica individual, intensiva, pasando por la terapia cognoscitiva-conductual, hasta la terapia familiar. Por supuesto, estos tratamientos psicológicos no son menos “biológicos” que los tratamientos con fármacos: todos los tratamientos funcionan al cambiar la actividad neuronal en el cerebro. No obstante, los tratamientos farmacológicos y sus modos de acción se han investigado de manera más minuciosa.

En un sentido (pero sólo uno), no es importante saber *cómo* funcionan las terapias psicológicas; lo que es importante es saber *si* funcionan, como se evalúa a través de pruebas clínicas controladas llevadas a cabo de manera apropiada. Sin embargo, esta postura atórica, empírica, es inadecuada: las terapias prácticas se desarrollan a partir de teorías. En la actualidad existe un aumento en la conciencia de que se necesita investigación para comprender los aspectos neurológicos y psicológicos de todas las formas de terapia (es decir, una neuropsicología) —esto incluye la interacción de terapias basadas en fármacos y de terapias basadas en la psicología—. Como se ha destacado en todo este libro, se necesita una neuropsicología verdaderamente integrada que combine en la misma medida el aspecto *neurológico* con el *psicológico* (véase capítulo 12).

Neurotransmisión

Actualmente existe evidencia convincente de que la depresión es, cuando menos en su mayor parte, un trastorno de la neurotransmisión que, en sí mismo, tal vez sea parte de un proceso fisiopatológico subyacente. Por esta razón se ha dedicado considerable esfuerzo a: *a)* comprender su neuroquímica y neurotransmisión básicas y *b)* desarrollar tratamientos farmacológicos eficaces. *Por qué* existe un problema de neurotransmisión resulta menos claro. ¿Es una reacción excesiva a los sucesos ambientales aversivos? ¿Existe susceptibilidad genética, posiblemente relacionada con la expresión inadecuada de proteínas? ¿Los procesos neuronales están comprometidos de alguna manera? El hecho de que los fármacos mejoren los síntomas de depresión no implica lógicamente que los síntomas sean *causados* principalmente por una disfunción de los sistemas de neurotransmisión —aunque la causa estaría *mediada* por estos sistemas— con un nivel suficiente de sucesos vitales aversivos y la mayoría nos deprimiríamos. Lo que sí puede decirse, sin demasiado temor a contradecirnos, es que los neurotransmisores representan *de alguna manera* un papel importante en la cadena causal de acontecimientos que dan por resultado la depresión.

Respuestas al tratamiento

Los fármacos que alivian los síntomas de depresión se conocen colectivamente como *antidepresivos*. Para muchas personas son, de modo bastante literal, un salvavidas —en los pacientes con depresión existe un fuerte incremento en el riesgo de suicidio—. Antes de analizar la tasa de éxito de los antidepresivos, primero es necesario resumir algunos términos empleados comúnmente para describir las respuestas de tratamiento ante los fármacos.

Tres términos describen la mejoría de un paciente después del tratamiento: *respuesta*, *remisión* y *recuperación* (las tres R). *Respuesta* se utiliza para referirse a un paciente que ha experimentado cuando menos un 50% de reducción en síntomas (estos pacientes se conocen como “respondientes”); *remisión* se utiliza para referirse a un paciente que ha experimentado la desaparición de los síntomas; y *recuperación* se emplea para referirse a un paciente que ha estado en remisión durante 6 a 12 meses. Dos términos describen un empeoramiento en un paciente posterior al tratamiento: *recaída* y *recurrencia* (las dos R). Una *recaída* se usa para describir a un paciente cuyo padecimiento ha empeorado antes de que hubiera una *remisión*, o antes de que la remisión se convirtiera en *recuperación*; *recurrencia* se reserva para describir a un paciente cuyos síntomas empeoran después de una completa recuperación (Stahl, 2000).

Algunos datos estadísticos

En el primer tratamiento, los antidepresivos son eficaces en sólo dos de cada tres personas y un tercio de los pacientes muestran poco beneficio. Luego de un año de tratamiento farmacológico, aproximadamente 40% siguen teniendo el mismo diagnóstico; aproximadamente 40% no tienen diagnóstico y aproximadamente 20% están parcialmente recuperados o desarrollan distimia (véase antes). Por fortuna, la mayoría de la gente (más del 90%) responde finalmente, aunque para algunos pacientes esto sucede sólo después de intentar con diversos antidepresivos o combinaciones de éstos. Cerca de un tercio de los pacientes responden a un placebo (es decir, una sustancia químicamente inerte) —por esta razón, es vital comparar los tratamientos farmacológicos y psicológicos con un grupo placebo o control: algunas personas simplemente se recuperan por sí solas—.

Cerca de la mitad de los respondientes a los antidepresivos experimentan una completa remisión dentro de los 6 meses de tratamiento y cerca de dos tercios de los respondientes presentan remisión en el curso de 2 años. También se sabe que los antidepresivos reducen la recaída durante los primeros 6 a 12 meses posteriores a la respuesta inicial al medicamento. Aproximadamente la mitad de los pacientes recaen dentro de los 6 meses de la respuesta si se les cambia a un placebo, pero sólo cerca de 10 a 25% recaen si se les mantiene con el medicamento. Por esta razón, es frecuente que el tratamiento farmacológico continúe después de presentarse una respuesta: esta terapia se conoce como *prevención de recaídas*.



PREGÚNTESE

¿Qué implica la heterogeneidad en la respuesta a los antidepresivos acerca de la naturaleza neuroquímica de la depresión?

Psicofarmacología: fisiopatología

Existe otra importante razón por la que es importante la comprensión psicofarmacológica de las bases neuronales de la depresión. Como se discutió en los capítulos 4 y 12, es posible que la depresión sea parte de un *mecanismo fisiopatológico*. Existe evidencia acumulativa de que los mecanismos patológicos que se expresan como síntomas depresivos son tóxicos en sentido neurológico. Hay evidencia que proviene de padecimientos relacionados; por ejemplo, parece ser que el trastorno por estrés postraumático (TPEP) produce grandes cambios físicos en el cerebro, incluyendo pérdida de neuronas en áreas como el hipocampo (p. ej., Bremner *et al.*, 1995).

Como se analizó en el capítulo 12, la tasa y cantidad de los neurotransmisores tienen efectos sobre procesos celulares que van más allá de tan sólo producir un potencial de acción. Por ejemplo, demasiado calcio detona la producción de enzimas intracelulares y esto puede conducir a la producción de *radicales libres* tóxicos: estos radicales deambulan alrededor de las células destruyendo sus componentes (en especial las dendritas). Con tiempo suficiente, este disturbio provocado por los radicales libres detona el proceso

excitotóxico de la apoptosis (muerte celular). Es posible que la depresión tenga efectos neuropatológicos de larga duración sobre el cerebro —esto se revelaría en un perfil clínico que empeora gradualmente con la edad (es decir, episodios más frecuentes e intensos), lo cual hace que el tratamiento sea menos eficaz—.

Además de estos efectos fisiopatológicos, pueden ocurrir cambios a largo plazo en los rasgos de personalidad que sean posteriores a episodios depresivos inducidos ambientalmente: tal vez se desarrolle un estilo ansiógeno de personalidad, lo cual aumenta las probabilidades de episodios futuros de depresión en reacción a sucesos ambientales que antes no habrían sido suficientes para provocar una reacción de este tipo (Gray y McNaughton, 2000). Esta posibilidad nos trae de nuevo al tema de la causalidad (la etiología clínica de la depresión y de otros trastornos psiquiátricos): sin importar la causa principal para el desarrollo de un trastorno psiquiátrico, la participación de los sistemas de neurotransmisión quizá tenga efectos subsiguientes (causales) que no tienen conexión con la causa original. Lo que existe no es un simple vínculo causal de causa \implies síntomas, sino procesos patológicos de dos vías de causa \iff síntomas (por supuesto, no son los síntomas en sí mismos los que son fisiopatológicos —aunque a veces quizá conduzcan a un empeoramiento del padecimiento a través de conducta instrumental (p. ej., acciones impulsivas e imprudentes)— sino la fisiología subyacente). Sin importar la propia perspectiva teórica acerca de la causa de la depresión —ambiental, genética, familiar, psicodinámica, incluso política o humanista— el papel de la neurotransmisión y cómo puede conducir ésta a cambios permanentes en los procesos neuropsicológicos también deben tomarse en cuenta. En este sentido real, no existe línea divisoria entre las teorías “biológicas” y “no biológicas” de la psicopatología: las causas no biológicas tal vez tengan importantes efectos biológicos.

La siguiente sección estudia dos de las principales teorías psicofarmacológicas de la depresión: la *hipótesis de las monoaminas* y la *hipótesis del receptor de neurotransmisor* (para una revisión de esta literatura, consúltese Stahl, 2000).



¿De qué manera la depresión podría ser resultado de la exposición de largo plazo a los factores estresantes?

Psicofarmacología: hipótesis de las monoaminas

La hipótesis de las monoaminas fue la primera teoría importante sobre la naturaleza neuroquímica de la depresión. La teoría afirma que la depresión se relaciona con una disfunción en uno o más de los sistemas de monoamina; de manera más precisa, la depresión es *causada* por (versión fuerte de la teoría) o *asociada* con (versión débil de la teoría) una deficiencia en la neurotransmisión de la monoamina. Los principales neurotransmisores de monoamina en el cerebro son las catecolaminas, norepinefrina (NE) y dopamina (DA) y la indolamina, serotonina (5-HT). Los neurotransmisores de monoamina se sintetizan a través de enzimas que ensamblan los neurotransmisores en el cuerpo celular o en la terminal de la neurona. Esta teoría se basó en los hallazgos experimentales que mostraban: *a*) que los fármacos que reducen la síntesis o liberación de estos neurotransmisores inducen depresión y *b*) que los fármacos que aumentan la síntesis o liberación de estos neurotransmisores (antidepresivos) mejoran los síntomas de la depresión (Carlson, 2000). Ahora examinemos una por una estas tres monoaminas.

Norepinefrina (NE)

La norepinefrina (NE) se libera de la neurona noradrenérgica. La síntesis (es decir, producción) de norepinefrina comienza con la *tirosina* (un aminoácido precursor) que entra al sistema nervioso desde la sangre; una vez dentro de la neurona, tres enzimas actúan sobre la tirosina: la *tirosina hidroxilasa* (TOH), la *dihidroxifenilalanina* (DOPA) y la

descarboxilasa (DCC), que finalmente convierten la DOPA en dopamina (DA, uno de los principales neurotransmisores). En el caso de la norepinefrina en las neuronas noradrenérgicas (NE), la DA es sólo un precursor. La enzima final, *dopamina beta-hidroxilasa* (DBH), convierte la DA en norepinefrina.

Como se discutió antes, la NE se produce con ayuda de las enzimas; de modo que también se destruye a través de enzimas luego de liberarse en la sinapsis: dos principales enzimas destructivas actúan sobre la NE para convertirla en sus metabolitos inactivos: primero está la *monoamino oxidasa* (MAO) y la segunda es la *catecol-O-metil transferasa* (COMT). Estas enzimas destruyen la NE y, en consecuencia, terminan su acción —como se analiza adelante, los inhibidores de la MAO se utilizaron comúnmente como antidepresivos—. También existe una bomba de transporte (recaptura) que retira la NE de la sinapsis sin destruirla. De este modo, los fármacos que *a*) inhiben la MAO o *b*) hacen más lenta la bomba de recaptura tienen el efecto de aumentar la disponibilidad de NE en la sinapsis. La neurona de NE es bastante compleja, pero es necesario conocer algunos de sus detalles para comprender cómo funcionan los antidepresivos.

Los receptores postsinápticos de NE tienen dos formas principales: *alfa* y *beta* (con varios subtipos de cada uno). Es posible que los diferentes receptores medien los efectos diferenciales de la NE en la corteza frontal (p. ej., los receptores postsinápticos β_1 para el estado de ánimo y los receptores postsinápticos α_2 para la atención y cognición). El receptor α_2 es el único receptor presináptico de NE en las neuronas NE: este tipo de receptor regula la liberación de NE de la terminal presináptica y se denomina *autorreceptor*. Los autorreceptores α_2 presinápticos se encuentran en la terminal del axón, al igual que en el cuerpo celular y en las dendritas (*receptores somatodendríticos α_2*).

Los receptores presinápticos de NE son importantes porque cuando reconocen la NE detienen una liberación adicional —éste es un ejemplo de un mecanismo de retroalimentación negativa—. El trabajo del autorreceptor α_2 es asegurarse de que no haya un exceso de NE en la sinapsis. Los fármacos que son antagonistas de este receptor conducen a un aumento en la liberación de NE. La hiperactividad de la NE puede reducirse con agonistas de α_2 —es decir, al aumentar la acción de limpieza de la bomba de recaptura—.

La mayoría de los cuerpos celulares de las neuronas de NE se localizan en el tallo cerebral, en el *locus ceruleus*, que ha estado implicado en el enfoque de la atención; existe la hipótesis de que la deficiencia en NE subyace a las deficiencias de atención, problemas de concentración, dificultades con la memoria de trabajo y velocidad de procesamiento de información, al igual que con el retraso psicomotor, fatiga y apatía —todos éstos son síntomas observados comúnmente en la depresión, al igual que en varios trastornos psicopatológicos—. No obstante, existen muchas vías NE específicas en el cerebro, cada una de las cuales media una función fisiológica diferente.

Dopamina (DA)

La dopamina se sintetiza a través de dos de las tres enzimas implicadas en la síntesis de NE —la neurona de dopamina carece de la tercera enzima (*dopamina beta-hidroxilasa*)— por lo cual no puede convertir DA en NE. Como la neurona de NE, la neurona de DA tiene autorreceptores y un mecanismo de transporte presináptico (bomba de recaptura). Las mismas enzimas que destruyen la NE también destruyen la DA (es decir, MAO y COMT). Existen muchos receptores de dopamina, incluyendo cuando menos cinco subtipos. El tipo de receptor más estudiado es el D_2 ; lo estimulan los agonistas de DA para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson y lo bloquean los antagonistas de DA (*antipsicóticos*) para el tratamiento de la esquizofrenia (que también afectan a los receptores D_1 y D_4).

Serotonina (5-HT)

De manera similar a las neuronas de NE y DA, existen receptores presinápticos para las neuronas de 5-HT. La 5-HT se sintetiza a partir del aminoácido *triptófano*, que se transporta al cerebro desde el plasma sanguíneo. Dos enzimas sintéticas convierten el triptófano en serotonina: la *triptófano hidroxilasa* convierte el triptófano en *5-hidroxitriptófano*, que después se convierte en 5-HT por acción del aminoácido *decarboxilasa*. Como ocurre con la NE y DA, la 5-HT se destruye a través de la MAO. También, la neurona de 5-HT tiene una bomba de transporte presináptica, llamada transportador de serotonina —éste cumple con el mismo papel que los mecanismos de transporte de las neuronas de NE y DA: regula, mediante el reciclaje, el exceso de neurotransmisor de la sinapsis regresándolo a los botones terminales.

Cuando disminuye el precursor triptófano en los pacientes con depresión y se reduce repentinamente la síntesis de 5-HT, los pacientes que respondieron de manera transitoria a los ISRS (inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina) se deterioran hasta que se restaura la síntesis de 5-HT. Éste es un trozo de evidencia que señala al importante papel de la 5-HT en la depresión. Es interesante señalar que la reducción aguda de triptófano en voluntarios conduce a un descenso en el estado de ánimo sólo en aquellos individuos con antecedentes familiares de depresión unipolar (Riedel, Klaassen y Schmitt, 2002).

Existen dos receptores presinápticos principales (5-HT_{1A} y 5-HT_{1D}, que son autorreceptores) y varios receptores postsinápticos (5-HT_{1A}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₃ y 5-HT₄). Los autorreceptores permiten la detección de 5-HT en las dendritas y cuerpo celular; esto ocurre a través del receptor 5-HT_{1A}, que también se denomina *autorreceptor somatodendrítico*; esto causa que el flujo del impulso neuronal a través de la neurona sea más lento. El receptor 5-HT_{1D} es un *autorreceptor terminal*, responsable de detectar 5-HT en la sinapsis: la ocupación de 5-HT en los receptores 5-HT_{1D} inhibe la posterior liberación de 5-HT. Los fármacos que bloquean el autorreceptor 5-HT_{1D} promueven la liberación de 5-HT.

La neurona 5-HT es compleja porque también contiene receptores de NE: en la neurona de 5-HT existen receptores tanto de 5-HT como de NE. De este modo, los receptores presinápticos de NE regulan la liberación de 5-HT. De hecho, en la terminal axonal de los receptores de 5-HT se localizan receptores presinápticos alfa₂ (NE). Cuando se libera NE de neuronas de NE cercanas, puede propagarse a los receptores alfa₂ en las neuronas de 5-HT: esto sirve para desactivar la liberación de 5-HT. (El receptor alfa₂ en los receptores de la neurona NE es un *autorreceptor*, pero el receptor alfa₂ en las neuronas de 5-HT es un *heterorreceptor*.) También existe un autorreceptor alfa₁ en los cuerpos celulares de 5-HT, pero, a diferencia del autorreceptor alfa₂, su activación produce la liberación de 5-HT. Este arreglo muestra cómo los diferentes neuroquímicos actúan de maneras importantes.

Los cuerpos celulares de 5-HT se concentran en el tallo cerebral, en el núcleo del rafe. La proyección de este núcleo a la corteza frontal es importante en el estado de ánimo; la proyección a los ganglios basales participa en el control de movimiento y posiblemente en las obsesiones y compulsiones; la proyección al área límbica participa en la ansiedad y el pánico; y la proyección al hipotálamo regula el apetito y el comportamiento de ingestión de alimentos. Los centros del sueño en el tallo cerebral regulan el sueño, en especial el de ondas lentas. Por tanto, es fácil observar la manera en que una desregulación en la neurona 5-HT puede ejercer varios síntomas aparentemente sin relación: trastornos del estado de ánimo, movimiento, ansiedad, apetito y sueño.

Al comprender la acción de las neuronas de monoamina, es muy fácil identificar los objetivos para el desarrollo de fármacos. Para desarrollar un medicamento que eleve la

actividad de las monoaminas se podrían enfocar como metas las siguientes acciones: *a*) inhibición de la acción de las enzimas que participan en la descomposición de los neurotransmisores; *b*) excitación de la acción de enzimas precursoras implicadas en la síntesis de neurotransmisores; *c*) bloqueo de la acción de los autorreceptores implicados en las bombas de recaptura y *d*) activación de la acción de los autorreceptores involucrados en estimular la liberación de neurotransmisores (figura 14.3). Al desarrollar fármacos terapéuticos, es necesario tomar en cuenta el hecho de que existen varios subtipos de receptores para cada tipo de neurona —algunos de estos receptores tendrían un efecto terapéutico, pero otros tendrían efectos secundarios desagradables—. El truco es desarrollar compuestos que operen sólo en aquellas neuronas en vías neuroquímicas específicas del cerebro y sólo en los receptores implicados en la respuesta terapéutica deseada.

Problemas de la hipótesis de las monoaminas

Existen varios problemas relacionados con la hipótesis de las monoaminas (Stahl, 2000). El primero es la falta de precisión relativa a los mecanismos farmacológicos implicados. Segundo, la hipótesis de las monoaminas no puede explicar el hecho de que existan sustanciales demoras de tiempo entre: *a*) la administración del fármaco y sus efectos en los sistemas de neurotransmisores (minutos a horas) y *b*) eficacia terapéutica (semanas a meses). Dicho en términos sencillos, si los síntomas son producidos por un desequilibrio en la neurotransmisión, entonces la corrección del desequilibrio debería conducir a una mejoría inmediata en el estado de ánimo. Esta relación no se observa, lo cual sugiere que existen otros procesos neuronales implicados en la respuesta terapéutica a los antidepresivos (p. ej., efectos más lentos dentro de las neuronas o efectos psicológicos facilitados por el aumento en la actividad de las monoaminas, que lleva tiempo para desarrollarse y para volverse permanente a través de procesos de plasticidad nerviosa). Sin embargo, la hipótesis de las monoaminas enfoca la atención en la disponibilidad de neurotransmisores en la sinapsis: la atención más reciente de la investigación se ha enfocado en el papel de los receptores y la plasticidad en la actividad de los mismos.



¿La demora de tiempo en la acción terapéutica de los fármacos antidepresivos es evidencia concluyente contra la “hipótesis de las monoaminas”?

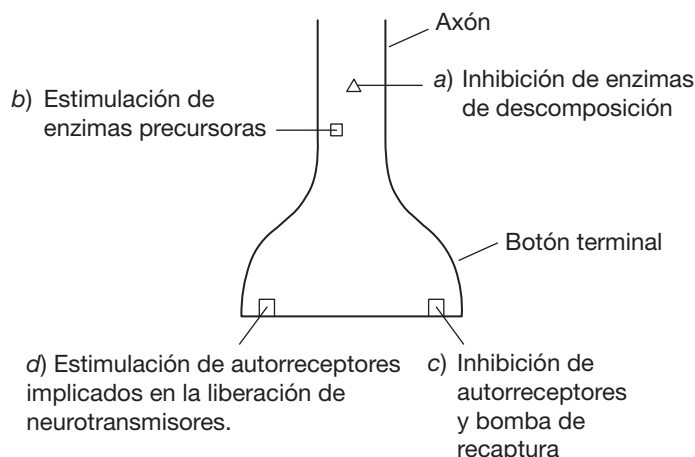


FIGURA 14.3

Posibles acciones de los antidepresivos. Existen varios objetivos posibles de los fármacos antidepresivos, dirigidos todos a la producción de un aumento neto en la disponibilidad de monoamina en los receptores postsinápticos: *a*) inhibición de la acción de enzimas (p. ej., al alterar su producción) implicadas en la descomposición de los neurotransmisores; *b*) excitación de la acción de las enzimas precursoras que participan en la síntesis de neurotransmisores; *c*) bloqueo de la acción de los autorreceptores involucrados en las bombas de recaptura y *d*) activación de los autorreceptores implicados en la estimulación de la liberación de neurotransmisores.

Psicofarmacología: hipótesis del receptor

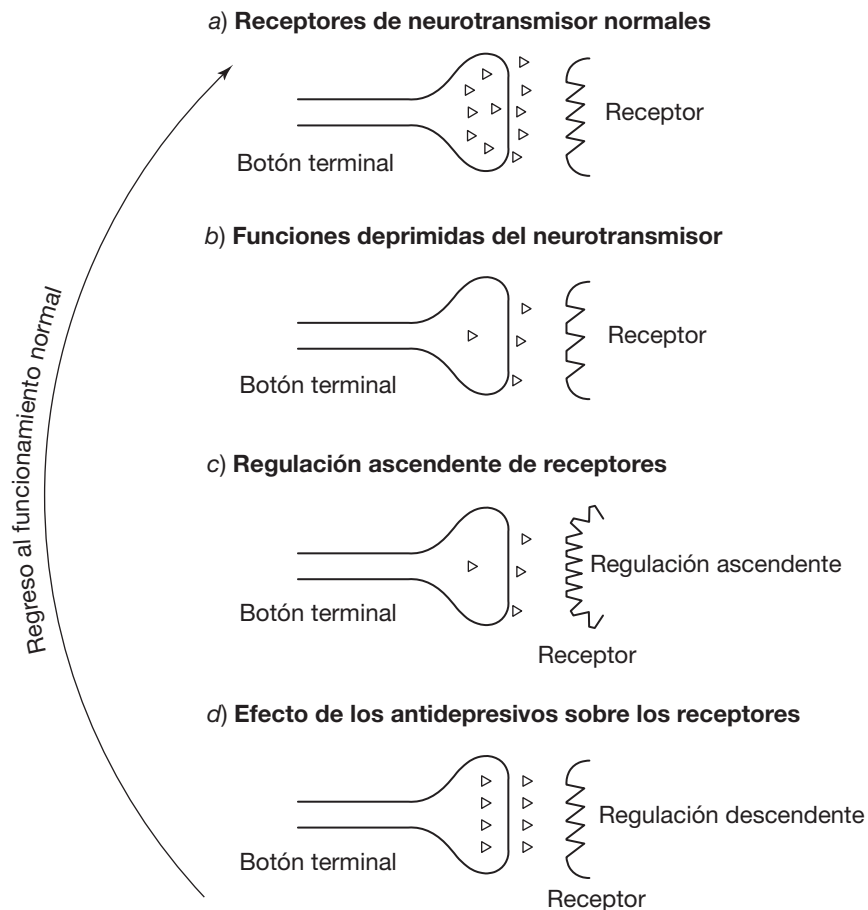
La teoría que se basa en cambiar el enfoque de la disponibilidad de neurotransmisores a la acción de los receptores propone que la clave de las anomalías de neurotransmisión (por el contrario del neurotransmisor) en la depresión reside en los procesos reguladores de los receptores. Específicamente, afirma que la reducción en neurotransmisores; causa un proceso compensatorio de regulación ascendente de receptores postsinápticos; es decir, mayor actividad de receptores. La evidencia para esta hipótesis sigue siendo escasa, pero existen algunos datos, provenientes de estudios posmortem, que muestran que existe un mayor número de receptores de 5-HT₂ en la corteza frontal de pacientes que han cometido suicidio. Es posible que existan anomalías en la expresión génica de los receptores y enzimas de los neurotransmisores en las familias con depresión. Esta teoría tiene el beneficio de poder explicar la demora entre el efecto de los antidepresivos sobre los niveles de neurotransmisor y el efecto en los síntomas.

La hipótesis de los receptores de neurotransmisor propone que los antidepresivos causan en un momento dado una desensibilización, o regulación descendente, en los receptores clave de neurotransmisor en un curso temporal consistente con el inicio demorado de la acción de los antidepresivos. Una versión simple de la hipótesis de receptores de neurotransmisor es que la depresión se vuelve el estado normal como resultado de una regulación ascendente de los receptores postsinápticos debida a la disminución natural de neurotransmisor. Elevar los neurotransmisores a través de la inhibición de la MAO, o al bloquear las bombas de recaptura para los neurotransmisores de monoamina, da por resultado finalmente la regulación descendente en los receptores de neurotransmisor en un curso temporal demorado que se relaciona más estrechamente con el tiempo que lleva la recuperación de la depresión (figura 14.4).

Aunque falta evidencia firme relacionada con las hipótesis de la monoamina y del receptor, existe gran cantidad de evidencia de que, incluso a pesar de niveles aparentemente normales de monoaminas y de sus receptores, los sistemas de monoamina en los pacientes con depresión no responden de manera normal. Esta desregulación puede mostrarse mediante sondear los receptores de monoamina con fármacos que la estimulen, lo cual conduce en pacientes deprimidos a un déficit en secreción de ciertas hormonas neuroendocrinas, que pueden utilizarse para indexar la actividad de estos sistemas (p. ej., Cleare, Murray y O'Keane, 1998; Kapitany *et al.*, 1999; Riedel, Klaassen y Schmitt, 2002). También es posible utilizar TEP para observar los cambios deficientes en tasas de descarga neuronal después de la administración de fármacos estimulantes de monoamina (p. ej., Mann *et al.*, 1997).

Relacionada con esta hipótesis alternativa está la perspectiva de que es posible que la depresión sea una deficiencia de *seudomonoamina*; es decir, quizás exista un problema en la transducción de la señal que es producto de una deficiencia en los eventos moleculares que se suceden a partir de la ocupación del receptor. Por tanto, el problema podría ser una respuesta celular deficiente. Como se señaló en el capítulo 4, los neurotransmisores cumplen con una variedad de papeles, uno de los cuales es la conducción nerviosa de inicio rápido; un papel igualmente importante está en la expresión génica. De este modo, los sistemas de segundos mensajeros que conducen a los factores de transcripción intracelular que controlan la regulación de los genes pueden ser el sitio del funcionamiento deficiente de los sistemas de monoamina (Stahl, 2000).

La atención se ha enfocado en un mecanismo candidato en este proceso: el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF). El BDNF sostiene la viabilidad de las neuronas cerebrales, pero bajo estrés el gen para el BDNF está contenido, lo cual conduce a atrofia y posible apoptosis de las neuronas vulnerables en el hipocampo, donde el BDNF se

**FIGURA 14.4**

Hipótesis del receptor sobre la acción de los antidepresivos. La hipótesis del receptor se propuso para explicar la demora temporal significativa entre la administración del fármaco y el efecto clínico. Según esta hipótesis, es posible que exista una reducción de monoamina (p. ej., como resultado del estrés), que conduce a un aumento compensatorio en el número de receptores y sensibilidad de los mismos (es decir, regulación ascendente). Los antidepresivos sirven para incrementar la disponibilidad de los neurotransmisores, lo cual crea una regulación ascendente de receptores que conduce a la mejoría clínica.

desactiva —éste podría ser el mecanismo que subyace a la atrofia del hipocampo que se observa en el TEPT (véase adelante)—. De ser cierto, esta deficiencia quizá conduzca a depresión, con episodios cada vez más frecuentes e intensos y una respuesta más débil al tratamiento. Podría ser que los antidepresivos funcionen al estimular la expresión génica de los factores neurotróficos.

Aunque se sabe mucho acerca de los neurotransmisores y sobre cómo funcionan las neuronas, sigue sabiéndose poco sobre el mecanismo preciso que subyace al modo de acción de los antidepresivos. Se sabe que todos los antidepresivos eficaces tienen interacciones inmediatas con uno o más receptores o enzimas de neurotransmisores de monoamina. De hecho, existen cuando menos ocho mecanismos farmacológicos de acción diferentes: la mayoría bloquea la recaptura de monoamina, pero algunos bloquean los receptores α_2 de NE y otros la MAO. Algunos antidepresivos sólo afectan de modo preferencial un sistema de monoamina; otros afectan varios sistemas. Sin importar el modo de acción, todos los antidepresivos tienen el efecto final de elevar los niveles de neurotransmisión de monoaminas.

Los antidepresivos clásicos ya no son el tratamiento de primera línea para la depresión, sino que se han visto superados por una nueva clase de antidepresivos con una respuesta terapéutica más atractiva (es decir, la proporción de beneficios con respecto a efectos secundarios).



¿Cómo explica la "hipótesis del receptor" los problemas con la "hipótesis de la monoamina"?

Psicofarmacología: tipos de fármacos

Con el conocimiento acerca del funcionamiento de las neuronas y receptores de monoamina, debería ser posible sugerir diseños de fármacos para aliviar la depresión. Esta clase de fármacos se puede dividir convenientemente en *antidepresivos clásicos* y los más novedosos *inhibidores selectivos de la recaptura*.

Antidepresivos clásicos

Existen dos clases principales de antidepresivos utilizados ampliamente desde el decenio de 1960: los *inhibidores de la monoamino oxidasa* (MAO) y los *tricíclicos* (denominados así por su estructura química con tres anillos).

Los inhibidores de la MAO aumentan la disponibilidad de monoaminas al inhibir la acción de la MAO —esta enzima descompone las monoaminas, de modo que su inhibición aumenta la disponibilidad del neurotransmisor—. Estos inhibidores tienen efectos farmacológicos deseables, pero menos deseables son sus efectos sobre otros sistemas de neurotransmisión que se considera que están implicados en efectos secundarios adversos (p. ej., bloquean los canales de sodio en corazón y cerebro y pueden causar paro cardíaco en el caso de sobredosis, así como bloqueo de los receptores α_1 adrenérgicos que causa hipotensión y mareo).

Los antidepresivos tricíclicos aumentan la disponibilidad de monoaminas al bloquear las bombas de transporte (recaptura) de las mismas (véanse capítulos 4 y 12) —existe una variedad de tales bombas para cada uno de los diferentes sistemas de neurotransmisores—. Los tricíclicos bloquean la NE y la 5-HT y, en menor grado, las bombas de recaptura de DA; algunos tienen mayor potencia para inhibir las bombas de 5-HT (p. ej., clomipramina); otros son más selectivos para NE (p. ej., desipramina). En un sentido más técnico, los tricíclicos funcionan como moduladores alostéricos negativos de la recaptura del neurotransmisor (las interacciones alostéricas se describen en el capítulo 4). Este proceso funciona del siguiente modo: una vez que la NE o 5-HT se enlazan con su propio autorreceptor presináptico, normalmente se transportan de regreso a su membrana presináptica para reempaque y reutilización. Este proceso se interrumpe debido a que los tricíclicos se enlazan con un sitio alostérico cercano al receptor del transportador del neurotransmisor, lo cual tiene el efecto de que el neurotransmisor ya no se enlace en ese sitio. El efecto final es el bloqueo de la bomba de recaptura.

Aunque es consistente con gran parte de la evidencia disponible, la hipótesis de la deficiencia de monoaminas era demasiado simple para explicar el rango completo de efectos; en particular, no podía explicar la demora significativa en el inicio de la acción: si los fármacos reabastecen la provisión de neurotransmisor luego de unas cuantas horas, entonces ¿por qué se requieren semanas para encontrar un beneficio clínico? Sin embargo, esta hipótesis sí sirve para enfocar la atención de la investigación en el papel que representan las monoaminas y las investigaciones subsiguientes han confirmado la importancia de estas sustancias químicas, aunque la complejidad de sus acciones también ha quedado al descubierto. Se sabe que todos los antidepresivos elevan la acción de una o más de estas monoaminas (Stahl, 2000). Los efectos secundarios adversos de

estos fármacos son muy agudos, en especial cuando se observan desde la perspectiva del riesgo elevado de suicidio en los pacientes con depresión.

Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS)

Los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS) son una nueva clase de fármacos que contienen cinco miembros principales (fluoxetina, sertralina, paroxetina, fluvoxamina y citalopram; para una reseña de estas sustancias en los principales trastornos psiquiátricos consúltese Vaswani, Linda y Ramesh, 2003). Aunque estos fármacos son diferentes en un sentido químico, todos comparten el mismo efecto farmacológico principal: la inhibición selectiva y potente de la recaptura de serotonina. (A diferencia de los tricíclicos, no bloquean los canales de sodio, incluso en sobredosis y, por lo tanto, son preferibles en pacientes depresivos propensos al suicidio.) Los ISRS son similares en muchos sentidos a los antidepresivos clásicos, pero tienen el beneficio de bloquear de manera más eficaz la recaptura de serotonina con efectos secundarios adversos menores y más débiles (por tanto, son mejor tolerados y es más probable que los pacientes los tomen como se les han recetado).

Antidepresivos novedosos

Además de los ISRS, también existen inhibidores selectivos de la recaptura noradrenérgica (IRN) y algunos fármacos combinan estas acciones farmacológicas. Estos inhibidores dobles de la recaptura (IRSN) son, en ciertos sentidos, similares a los antidepresivos tricíclicos que también son inhibidores duales de la recaptura de NE y 5-HT. Sin embargo, la clase más nueva (p. ej., venlafaxina, el IRSN prototípico) afecta la recaptura de NE y 5-HT (y, en cierto grado, de la dopamina) sin los efectos secundarios asociados con las antiguas clases de fármacos (es decir, son selectivos para los receptores blanco terapéuticos). La venlafaxina tiene diferentes grados de inhibición de recaptura de 5-HT (más potente y, por ende, presente en menor dosis), recaptura de NE (potencia moderada y, por lo tanto, presente en mayor dosis) y recaptura de DA (menos potente y, en consecuencia, presente sólo a la mayor dosis).

Los tricíclicos originales eran “fármacos poco refinados” que afectan muchos receptores a la vez; los ISRS afinaron este abordaje de escopetazo para las monoaminas, enfocándose en la selectividad. Sin embargo, en algunas circunstancias es deseable utilizar medicamentos que tienen acciones farmacológicas no selectivas y múltiples, en especial con pacientes resistentes al tratamiento. Tales fármacos complejos funcionan a través de sinergias que existen entre dos o más monoaminas que son enfocadas de manera simultánea (como se señaló antes, existen receptores de NE en las neuronas de 5-HT). En contraste con los tricíclicos, los IRSN con acción doble son selectivos para enfocar receptores que participan en la respuesta terapéutica, sin tocar los receptores implicados en mediar los efectos secundarios adversos, por lo que su perfil de seguridad es mucho mejor (véase capítulo 12).

Estabilizadores del estado de ánimo

El trastorno bipolar se clasifica como una forma de depresión, pero manifiesta muchas de las características de la psicosis y con frecuencia implica ansiedad (véase la narración de Stuart Sutherland presentada antes). El litio fue el primer estabilizador del estado de ánimo que se utilizó para el tratamiento del trastorno bipolar y continúa utilizándose ampliamente en la actualidad. Es eficaz para tratar los episodios agudos de manía y es especialmente eficaz para proporcionar un efecto profiláctico (es decir, preventivo).

Es interesante señalar que el litio incluso trata la depresión en pacientes bipolares, aunque no es tan claro si es un antidepresivo poderoso para la depresión unipolar. En ocasiones se le emplea para aumentar los antidepresivos en el tratamiento de los casos resistentes de depresión unipolar. Los antipsicóticos (es decir, fármacos utilizados para tratar los padecimientos psicóticos; véase capítulo 16) también se emplean en el trastorno bipolar, en particular en la forma de manejo a corto plazo para las fases agudas de manía o hipomanía.

Los antidepresivos también modifican el curso a largo plazo del trastorno bipolar: cuando se administran junto con estabilizadores del estado de ánimo pueden reducir los episodios depresivos. Pero los antidepresivos pueden volcar a un episodio de manía a un paciente bipolar deprimido, provocar que se presente manía y depresión al mismo tiempo, o cambios cíclicos rápidos en el curso de pocos días o incluso horas, especialmente en ausencia de estabilizadores del estado de ánimo. De este modo, muchos pacientes bipolares requieren una ingeniosa mezcla de estabilizadores del estado de ánimo y antidepresivos.

El curso a largo plazo del trastorno bipolar es caótico, con episodios psicóticos y recaídas, y los medicamentos se consideran esenciales para prevenir episodios recurrentes. La preocupación es que el uso intermitente de estabilizadores del estado de ánimo, poca adherencia al tratamiento y aumento progresivo en el número de episodios conduzca a la presentación de más episodios de trastorno bipolar, con menos respuesta al litio. Así, el uso continuado de estabilizadores del estado de ánimo, antipsicóticos atípicos y antidepresivos es importante: *a)* para reducir los síntomas y buscar remisiones y *b)* prevenir resultados desfavorables a largo plazo.

Activación propagada

La prevención de recaídas es importante en la depresión para evitar un deterioro posterior. Consideremos el caso de la manía en el trastorno bipolar. Una teoría de la manía es que los episodios recurrentes quizá “propaguen” episodios adicionales, una hipótesis que propusieron primero Post y sus colaboradores (Post *et al.*, 1984; Post, Rubinow y Ballenger, 1986; véase también Ehnvall y Ågren, 2002). Esto se basa en la observación de que las crisis convulsivas propagan más crisis convulsivas. Por tanto, es interesante que las pruebas con anticonvulsivos (p. ej., carbamacepina) han demostrado eficacia para mejorar la fase maniaca del trastorno (el anticonvulsivo, ácido valproico, está aprobado para este padecimiento). La carbamacepina fue el primer anticonvulsivo que demostró eficacia en la fase maniaca de este trastorno (este fármaco se receta de manera rutinaria para muchas formas de epilepsia). Su modo de acción puede aumentar la función GABA (inhibitoria), quizás a través de sus acciones sobre los canales de sodio, potasio o ambos. Aunque el modo de acción de los anticonvulsivos no se ha entendido del todo, se piensa que funcionan en la membrana celular, afectando los canales iónicos, incluyendo los canales de sodio, potasio y calcio.



¿Qué implica la heterogeneidad de la respuesta a los antidepresivos acerca de la naturaleza neuroquímica de la depresión?

Estimulación magnética transcraneal (EMT): una terapia novedosa

El capítulo 8 resume la estimulación magnética transcraneal (EMT), que utiliza un fuerte campo magnético para inducir cambios eléctricos en el cerebro. Dependiendo del método preciso empleado, esta técnica se puede emplear para estimular la corteza (mapear la corteza) o para inhibir su funcionamiento eficiente (permitiendo “lesiones” temporales y

reversibles). Además de que la EMT se está utilizando como herramienta experimental en neurociencias básicas, también se ha examinado como herramienta terapéutica potencial.

Se ha sugerido el uso de la EMT como herramienta terapéutica en varios padecimientos neuropsiquiátricos (George, 1996; Zyss, 1996). La idea de que la EMT quizá sea eficaz se puede vincular en parte con la eficacia de la terapia electroconvulsiva (TEC) para la depresión resistente al tratamiento (refractaria).⁴ En contraste con la TEC, la EMT es selectiva y sólo afecta pequeñas porciones de la corteza (no induce crisis convulsivas ni parece tener ningún efecto perjudicial). Varios estudios han evaluado la eficacia de la EMT en la depresión.

Un estudio evaluó la eficacia de la EMT en pacientes con depresión que recibían fármacos antidepresivos: un grupo recibió antidepresivos junto con EMT y otro grupo sólo recibió los antidepresivos (Conca *et al.*, 1996). La EMT se aplicó diariamente durante 10 días. Para el tercer día, se observó una remisión significativa de los síntomas depresivos y, para el último día, se encontró una gran diferencia entre los grupos.

Una comparación aleatoria y controlada de la TEC y la EMT con el trastorno depresivo mayor no psicótico mostró que la EMT logra tasas de remisión similares a la TEC en depresión no psicótica (Grunhaus *et al.*, 2003); no obstante, es posible que la EMT incluso sea mejor en la depresión psicótica. Padberg y colaboradores (2002) informaron de un efecto antidepresivo similar en depresión. El hecho de que la EMT parezca tan buena como la TEC es un resultado importante, ya que la primera es preferible a la segunda por una multitud de razones (p. ej., su efecto localizado y falta de efectos secundarios).

Michael y Erfurth (2004) compararon a pacientes que presentaban trastorno bipolar con manía y encontraron que la EMT (como adición a un régimen medicamentoso parcialmente eficaz), aplicada durante 4 semanas, era eficaz para reducir la manía, pero éste no fue un estudio controlado. (Dado que la EMT se añadió a la terapia farmacológica existente, no es posible afirmar de manera concluyente que la mejoría se debió sólo a la EMT.)

Dannon y colaboradores (2002) compararon los resultados a 3 y 6 meses de los pacientes deprimidos tratados con TEC o EMT (todos los pacientes habían sido canalizados inicialmente a tratamiento con TEC). Veinte por ciento de los pacientes presentaron recaída (el mismo porcentaje para ambos grupos de tratamiento) y no hubo diferencias significativas entre los grupos en el seguimiento a 6 meses, lo cual indica que la EMT es tan eficaz como la TEC en el caso de pacientes resistentes al tratamiento que se canalizaron inicialmente a TEC.

En un control falso (los pacientes se sometieron al procedimiento de EMT pero no recibieron el tren de pulsos) o tratamientos diarios durante 2 semanas, hubo una mejoría significativa en los síntomas depresivos en el grupo con EMT: 9 de los 20 respondientes en el grupo con EMT y ninguno de los 10 en el grupo de control falso (George *et al.*, 2000).

El mecanismo biológico para los efectos terapéuticos de la EMT es complejo; parece afectar alteraciones específicas y selectivas que son distintas de aquellas inducidas por los antidepresivos, lo cual señala un mecanismo de acción único: esta línea de investigación tiene el potencial de conducir a investigación que identifique blancos farmacológicos novedosos en la depresión.

En un estudio neurofisiológico sobre el mecanismo neurobiológico subyacente a la EMT, se emplearon técnicas de microdiálisis (véase capítulo 11) para medir los patrones de liberación de dopamina en diversas áreas del cerebro de rata (Keck *et al.*, 2002). La EMT rápida condujo a un aumento significativo en dopamina en el hipocampo dorsal, núcleo accumbens y cuerpo estriado más amplio. De este modo, la EMT afecta los sistemas dopaminérgicos mesolímbico y mesoestriado y es posible que estos efectos se

relacionen con la eficacia de la EMT en una amplia variedad de padecimientos neuropsiquiátricos, incluyendo depresión.

La EMT representa una herramienta prometedora para sondear las funciones psicológicas en pacientes y controles y ofrece la posibilidad de un medio seguro y sencillo para mejorar los síntomas (sería más aceptable que la TEC). No obstante, se requieren estudios clínicos controlados de manera más rigurosa antes de que se pueda utilizar la EMT como tratamiento de primera línea para la depresión (Wassermann y Lisanby, 2001)



¿En qué sentidos difiere la estimulación magnética transcraneal (EMT) de la terapia electroconvulsiva (TEC)?

Genética cuantitativa

Los capítulos 4 y 12 resumen la literatura que muestra que la neurotransmisión es, con frecuencia, el primer paso en la compleja cascada de acontecimientos celulares que conducen finalmente a la expresión génica en las neuronas del sistema nervioso central. La investigación psicofarmacológica proporciona indicios acerca del tipo de genes que podrían estar implicados en la psicopatología, incluyendo la depresión. El fundamento de este enfoque es el siguiente: si los fármacos que son eficaces para el tratamiento de la depresión funcionan al afectar la acción de los receptores de transporte (recaptura), entonces tal vez los genes responsables de la síntesis y regulación de estos receptores participen en la vulnerabilidad a la depresión. Este abordaje de investigación sólo puede señalar la posibilidad de una acción de este tipo —puede ser que los autorreceptores tengan una desregulación debida a algún otro proceso en la neurona y que los genes responsables de estos procesos (desconocidos) sean los últimos responsables de la vulnerabilidad a la depresión—. En cualquier caso, la investigación debe iniciar en algún lado y el único sitio en el que puede comenzar es a partir del conocimiento actual.

Antes de indagar acerca de los genes reales que predisponen a la depresión, es necesario hacer una importante pregunta: ¿existe evidencia de que la depresión tenga una influencia genética? El análisis genético de la depresión comenzó con los estudios familiares (Sullivan, Neale y Kendler, 2000): los familiares biológicos de pacientes unipolares muestran un exceso de trastorno unipolar (pero no de depresión bipolar); no obstante, los estudios familiares sobre depresión bipolar revelan un exceso tanto de trastorno unipolar como bipolar entre los familiares (Kalodindi y McGuffin, 2002). Los estudios con gemelos también muestran una contribución genética sustancial en el trastorno unipolar. En una reseña de la literatura, Sullivan, Neale y Kendler (2000) informaron que la variabilidad en susceptibilidad a la depresión se podía explicar en función de los efectos ambientales únicos (58 a 67 por ciento) y efectos genéticos aditivos (31 a 42 por ciento), con poca contribución del ambiente compartido (0 a 5 por ciento). Dependiendo del estudio específico —tienen diferentes muestras, criterios diagnósticos, etc.— los estimados de la contribución genética van de 40 a 70 por ciento (McGuffin *et al.*, 1996) y, en consecuencia, son sustanciales.

Por supuesto, una influencia genética en la depresión no nos dice nada acerca de los factores causales implicados, como tampoco nos informa que existan genes específicos “de” la depresión. Por ejemplo, puede haber una vulnerabilidad general a la neurosis, donde la depresión es sólo una posible expresión de esta vulnerabilidad. Sigue existiendo un largo camino por recorrer antes de identificar los genes *de* la depresión.

En un interesante estudio, Gottesman y Bertelsen (1989), se estudió a los *hijos* de gemelos bipolares discordantes: los hijos de los gemelos MC no afectados estaban en tanta probabilidad de presentar depresión unipolar como los hijos de los gemelos afectados, un hallazgo que sugiere un modo genético de acción y transmisión. Este estudio indicó

que los gemelos no afectados tenían la misma susceptibilidad *genotípica* a la depresión unipolar que los gemelos afectados pero que sus *fenotipos* eran diferentes.

En el caso de la depresión bipolar, existe evidencia de una susceptibilidad genética superpuesta con el espectro del trastorno esquizofrénico. En particular, en el gemelo MC de pares bipolares se ha informado la presencia de trastorno esquizoafectivo y, menos comúnmente, esquizofrenia. Un estudio que relajó las jerarquías diagnósticas convencionales (es decir, cuando un diagnóstico de esquizofrenia excluye un diagnóstico de trastorno bipolar) y permitió que los pacientes tuvieran más de un diagnóstico apoyó la existencia de una superposición entre los genes que causan susceptibilidad al trastorno bipolar y a la esquizofrenia (Cardno *et al.*, 2002).

La evidencia de los estudios sobre adopción muestra un fuerte efecto genético en la depresión bipolar. En gemelos adoptados se encontró que tenían una tasa significativamente más alta de trastorno afectivo, consistente con el estado de sus gemelos biológicos, en comparación con el estatus psiquiátrico de sus padres adoptivos. Sin embargo, se han realizado muy pocos estudios de adopción y no todos encuentran una fuerte influencia genética (Sullivan, Neale y Kendler, 2000; véase Kalidindi y McGuffin, 2002).

Los estudios genéticos sufren de varios problemas. Como es común en muchas otras áreas de la psicopatología, existe una *comorbilidad* significativa entre los trastornos afectivos y otros trastornos psiquiátricos. Los mismos genes parecen contribuir a la susceptibilidad tanto a la depresión mayor como al trastorno de ansiedad generalizada (Kendler *et al.*, 2003; véanse los capítulos 13 y 17). En otros estudios se ha encontrado una superposición en los genes que contribuyen a los síntomas depresivos y de ansiedad, pero también existe evidencia de contribución genética independiente y específica para la ansiedad (p. ej., Thapar y McGuffin, 1997). En muchos estudios psicopatológicos, es difícil encontrar casos inequívocos de cualquier trastorno y las combinaciones de diferentes síntomas son más comunes que los casos bien definidos. El diagnóstico y tratamiento psiquiátrico se realizan considerando los síntomas más evidentes. Por ejemplo, es posible que un paciente con un diagnóstico de esquizofrenia también esté deprimido, lo cual en ausencia de los síntomas de esquizofrenia tal vez condujera a un diagnóstico de depresión mayor. La comorbilidad es el principal problema en los estudios de investigación: por un lado, es deseable tener casos bien definidos del trastorno que se está investigando, pero, por otro lado, estos casos bien definidos quizá no sean representativos del rango completo de síntomas observados en el caso típico que presenta el trastorno.

En la depresión se puede descontar un modelo mendeliano de gen único —si tal modelo fuera correcto, entonces el modo de transmisión mostraría un patrón clásico de efectos recesivos-dominantes (véase capítulo 2) entre generaciones—. Este hecho dificulta mucho la búsqueda de genes específicos. Una complicación adicional es que es posible que existan genes diferentes que predisponen al trastorno en diferentes familias. Otro problema tiene que ver con la clasificación: ¿cómo se define a los miembros “afectados” y “no afectados” de la familia? Como se discutió en el capítulo 13, los rasgos se distribuyen de manera normal y rara vez existe una línea divisoria clara entre “normal” y “anormal”. Hasta la fecha, la imagen derivada de los estudios de vinculación es confusa, aunque se han identificado varios “puntos calientes”. El siguiente capítulo estudia la genética molecular de los trastornos afectivos.

Depresión y el ambiente

Además de la participación de los factores genéticos en la depresión, los estimados de heredabilidad destacan la importancia de los efectos ambientales (no genéticos). La influencia ambiental se demuestra claramente a través de la concordancia imperfecta observada en los gemelos monocigóticos (MC) (es decir, existe cerca de un 70% de po-

sibilidad de que un miembro de un par MC tenga depresión si su gemelo está afectado; esto se compara con cerca de 20% para los gemelos dicigóticos [DC]). La atención se está dirigiendo cada vez más al papel representado por el ambiente, en especial en el contexto de las interacciones gen-ambiente (véase capítulo 12): es posible que los genes sean una condición *necesaria* en la vulnerabilidad al trastorno, pero el ambiente parece ser la condición *suficiente* para la expresión del trastorno —este argumento se sostiene para ambientes en los que existe variabilidad en la expresión de la depresión y una contribución genética—.⁵ Existen vínculos obvios y confirmados entre adversidades vitales recientes y el inicio de depresión (Brown y Harris, 1978), pero, como para ahora debería esperarse, la relación entre vulnerabilidad genética a la depresión y las reacciones a sucesos vitales adversos es complicada.

El primer problema consiste en separar y definir los efectos “genéticos” y “ambientales” (Plomin y Bergeman, 1991). Existe evidencia de que la percepción acerca de los sucesos vitales adversos se explica en parte a través de diferencias genéticas: los familiares de pacientes con depresión muestran no sólo tasas más elevadas de depresión sino también tasas mayores en cuanto a experimentar o informar sucesos vitales amenazantes (McGuffin, Katz y Bebbington, 1988). La evidencia señala la posibilidad de que el ambiente no esté simplemente “allá afuera”, sino que, en cierto grado, lo seleccionamos, moldeamos y percibimos —tales percepciones quizá formen una parte importante de las diferencias en personalidad que predisponen a la gente a sufrir una variedad de padecimientos neuróticos y psicóticos (véase capítulo 17)—.

Esta línea de investigación ha conducido a la hipótesis de que quizá los factores genéticos influyan indirectamente en la susceptibilidad a la depresión: *a*) a través de un sesgo en la percepción de amenazas, que tal vez predisponga tanto hacia la sintomatología como al informe de acontecimientos desagradables o *b*) al predisponer a los individuos a seleccionar ambientes más aversivos y un estilo de vida “propenso a las dificultades” —por supuesto, la gente no elige deliberadamente un ambiente difícil, pero parece buscarlo o crearlo (p. ej., involucrarse en transacciones económicas riesgosas que bien pueden conducir a un suceso vital adverso definido de manera objetiva; por ejemplo, deudas, problemas laborales y familiares— es posible que este tipo de comportamientos contraproducentes a largo plazo sea una estrategia sensata a corto plazo para reducir el sufrimiento de los síntomas) (figura 14.5).

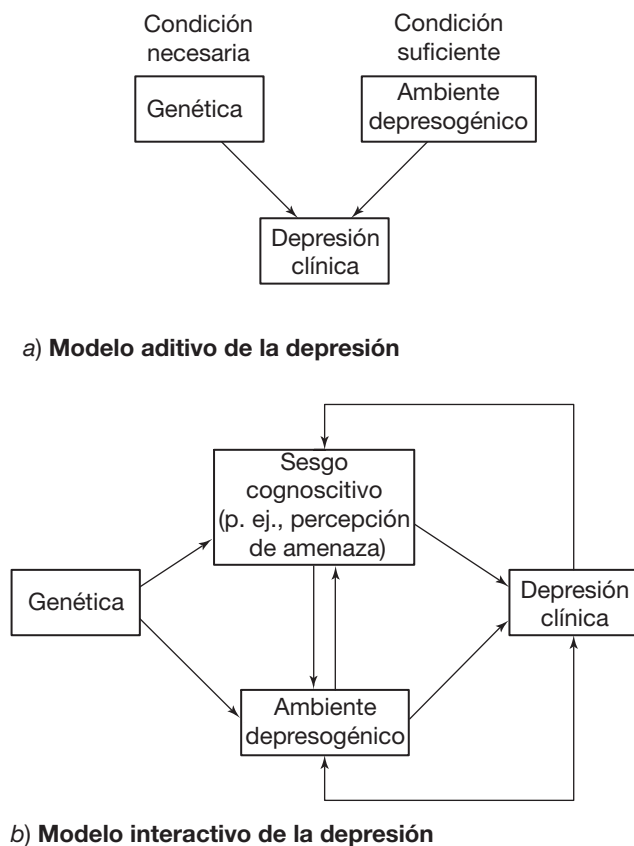
Ya se ha señalado que el estilo de atribución puede conducir a distorsiones cognoscitivas en la percepción y reacciones ante el mundo. Sin embargo, es importante mantener en mente en este caso la diferencia entre culpar y comprender: decir que es posible que las personas con depresión seleccionen ambientes más difíciles no representa culparles de su depresión; no más de lo que es apropiado culpar a los fumadores por su mayor probabilidad de desarrollar cáncer pulmonar (pocas personas eligen racionalmente el tabaquismo para conseguirse un cáncer pulmonar): la meta de la ciencia es *comprender* tales comportamientos complejos y contraproducentes, no arrojar un velo de culpa sobre los fenómenos psicológicos y, en consecuencia, ignorarlos.



¿Qué nos ha informado la genética cuantitativa acerca de la importancia del ambiente en la depresión?

Perspectivas evolutivas

Como se detalló en el capítulo 2, la evolución de acuerdo con la selección natural es un proceso aleatorio y el “punto de vista del gen” acerca de la evolución implica, según Dawkins (1976), que los animales —incluyéndonos a *usted* y a *mí*— somos tan sólo máquinas de replicación genética. Existe otro aspecto de este punto de vista del gen que es especialmente importante para la psicopatología: los genes son egoístas en cuanto a

**FIGURA 14.5**

Modelos genético y ambiental de la depresión. Dos modelos de la depresión: a) un modelo aditivo (sobre) simplificado, con predisposición genética y ambiente depresogénico que ejercen influencias independientes, y b) un modelo más realista que enfatiza el papel representado por la predisposición genética en la percepción y elección de ambientes que conducen a la depresión y que están bajo la influencia de la depresión misma en un círculo vicioso.

que los “exitosos” (es decir, aquellos que han sobrevivido y se han replicado) codifican para fenotipos que, al nivel individual, quizá no parezcan ser ventajosos o incluso adaptativos. Un resultado de esta estrategia del gen egoísta —véase el capítulo 2 para establecer qué se quiere decir con “egoísta”— tal vez sean trastornos que causan considerable sufrimiento al individuo, pero sirven para propagar la frecuencia del gen en la reserva genética. En años recientes, la perspectiva genética se ha aplicado a la ansiedad y la depresión y se ha hecho el intento por explicar por qué han evolucionado o, cuando menos, sobrevivido tales fenotipos aparentemente desadaptativos —la *mente desadaptativa* (Baron-Cohen, 1997) imita los factores evolutivos de la *mente adaptativa* (Barkow, Cosmides y Tooby, 1992).

El argumento básico para la importancia de las explicaciones evolutivas en psicopatología es que la enfermedad mental es un producto del funcionamiento cerebral y que el cerebro es un órgano biológico que ha evolucionado a partir del mismo proceso de selección natural y sexual que los demás seres vivientes. El hecho de que la mente *parezca* ser tan diferente de los procesos cerebrales y, por tanto, de los factores evolutivos no significa que no esté sometida a estas fuerzas evolutivas: en *cierto grado*, debe estarlo. Sin embargo, el poder de cualquier teoría científica es la capacidad para explicar y pronosticar.

En este sentido, las teorías evolutivas ofrecen una perspectiva novedosa. Aunque siguen estando en pañales, se han obtenido algunos descubrimientos fascinantes.

En cuanto a la depresión, la explicación evolutiva es menos fácil de comprender que la explicación para la ansiedad: ¿cuál podría ser la función, si es que existe, del estado de ánimo disminuido, el retraimiento, la agitación, la falta de placer (anhedonia) y el mayor riesgo de suicidio? ¿Qué propósito tiene llorar durante la mayor parte del día, despertar temprano o dormir demasiado, tener delirios de enfermedad física y perder contacto con las fuentes de apoyo social? El abordaje evolutivo afirma que quizá no sea tan descabellado como podría parecer de inicio considerar que estos síntomas tienen una función adaptativa. Prosigue con la afirmación de que debido a que la depresión es tan común y se asocia tan estrechamente con la tristeza cotidiana *normal*, entonces debería preguntarse: *a*) ¿es una anormalidad verdadera?, *b*) ¿es una desregulación de la capacidad normal de tristeza? o incluso *c*) ¿es un mecanismo adaptativo? La perspectiva evolutiva hace el tipo de preguntas que no se hacen comúnmente en el contexto de la *psicopatología*.

Estrés agudo vs. estrés crónico

Antes de considerar las funciones positivas de la depresión, sería útil examinar una explicación que considere a la depresión como patología. Cannon (1929) propuso que el estrés es parte de un sistema de “pelea-huida” de reacciones defensivas cuya operación se puede volver crónica y, en consecuencia, representar un problema. Hans Selye (1976) enfatizó el “síndrome general de adaptación” en el que la reacción fisiológica ante los factores estresantes que superan la capacidad del organismo para mantener una *homeostasis* representa un estrés. En la *etapa I*, la reacción de alarma involucra el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HHS) (véase capítulo 6), que provoca los signos característicos de alarma (sudoración, elevación en presión arterial, etc.): esto nos prepara fisiológicamente para la acción de pelea o huida. En la *etapa II*, el organismo intenta adaptarse a los estresantes (es decir, tensión fisiológica), reduciendo la excitación (pero no a niveles normales); no obstante, esto representa una tensión continua sobre el organismo y puede conducir a efectos secundarios en la forma de problemas físicos (p. ej., alteración del funcionamiento inmunológico; véase capítulo 6) o psicológicos, a través ya sea de procesos fisiológicos (p. ej., activación excesiva del eje HHS, implicada en la depresión) o procesos psicológicos (p. ej., interpretación cognoscitiva de la fuente de estrés). En la *etapa III* es posible que el estrés crónico continuo agote la capacidad de afrontamiento del organismo, que quizá colapse, lo cual, en casos extremos, puede dar por resultado la muerte. La etapa I es un proceso sumamente adaptativo.

Los capítulos 15 y 17 muestran que las reacciones defensivas ante los estímulos y sucesos potencialmente peligrosos tienen una poderosa función evolutiva. Nuestros cerebros evolucionaron para lidiar con las reacciones agudas e inmediatas: vemos un león y corremos a un lugar seguro. Sin embargo, en el mundo moderno nos enfrentamos con un bombardeo continuo de estímulos aversivos, estimulados por las noticias diarias —que funcionan bajo el principio de “las buenas noticias no son noticia” y que experimentamos en la vida cotidiana (p. ej., ciudades superpobladas) y estas continuas fuentes de estimulación aversiva es lo que se conoce como “estrés”. Los sistemas defensivos en el cerebro no han evolucionado para lidiar con este tipo de estrés; en muchas personas, estas capacidades funcionales se estiran al máximo y conducen a una disfunción neuroquímica que produce depresión.

En este sentido, es interesante señalar que Brandstatter y Guth (2000) estudiaron las decisiones de ahorro y consumo de los consumidores en función de la expectativa de vida (que incluye la fuente de estimulación aversiva). Encontraron considerables diferencias individuales en la percepción de esta fuente de estimulación aversiva; específicamente,

los individuos con una personalidad neurótica introvertida (que corresponde a una elevada ansiedad rasgo) respondían más a esta forma de estimulación aversiva: era como si, para cualquier valor dado de expectativa de vida, estos individuos percibieran el tiempo hasta la muerte como mucho más breve. Lo mismo ocurre en la vida diaria: son los individuos neuróticos-introvertidos los que tienden a sufrir síntomas de depresión. En el capítulo 17 regresamos a las diferencias individuales en la percepción de la amenaza.

Existe la sospecha —sustentada a través de modelos animales— de que las recompensas y oportunidades materiales que otorga la sociedad son otra fuente importante de depresión. En el capítulo 17 se discute que el conflicto de *cualquier* tipo induce ansiedad, incluyendo el conflicto recompensa-recompensa: la frustración resultante, impulsada por las otras opciones deseables que encaramos, es una forma de estimulación aversiva. Así, la presentación consistente de estímulos aversivos, junto con la frustración inducida por las opciones, puede conducir, y así lo hace, en muchas personas al deterioro de la capacidad cerebral para afrontar de manera eficiente, lo cual produce un “colapso” emocional, conductual y cognoscitivo. Es un tanto irónico que los mismos beneficios materiales de la sociedad moderna también puedan ser la causa de nuestra desgracia. El meollo de la publicidad comercial es inducir un estado de “deseo” y la competencia asegura que existen varios estados de deseo en un momento determinado: aunque es posible que en sentido económico estemos “en mejores condiciones”, al nivel psicológico ésta es una fuente de estrés y a menudo comprometerá la misma felicidad que intentamos maximizar, lo cual es realmente irónico.

Funciones positivas

Es posible que la depresión en sí sea un resultado de una adaptación positiva; es decir, ¿la depresión no es un resultado patológico de algún colapso en el sistema normal de funcionamiento?

Una explicación evolutiva de la tristeza —y quizás incluso de la depresión clínica— se relaciona con la respuesta a eventos que indican pérdida: es frecuente que la depresión se asocie con el retiro de algún estímulo que anteriormente era positivo (p. ej., empleo, reputación, salud, un familiar, el cónyuge). En este contexto, la tristeza/depresión refleja pérdidas de recursos reproductivos. En estas circunstancias ¿cuál sería la estrategia más adaptativa? La pérdida es una indicación de que la conducta anterior no ha sido exitosa y es necesario cambiarla: es adaptativo aprender de tal pérdida. Para emprender este proceso de revaloración, se discute que la tristeza/depresión desconecta a la persona de la situación inmediata (potencialmente amenazante) que simplemente no se puede evitar (“¡No sólo hagas algo, quédate sentado!”) y alienta una forma de reestimación emocional y cognoscitiva (un proceso de duelo). Es decir, luego de una pérdida, lo primero es dejar cualquier cosa que haya estado haciendo antes de la pérdida; la tristeza motiva este comportamiento. Nesse y Williams (1997) proporcionan un análisis de las posibles funciones evolutivas de la depresión.

Algunos estudios muestran que la mayoría de nosotros sobrestimamos nuestras capacidades y eficacia; se dice que las personas deprimidas tienen un *realismo depresivo* que elimina los cristales color de rosa a través de los cuales la mayoría de nosotros vemos el mundo (Taylor y Brown, 1988; Haaga y Beck, 1995). Junto con esta revaloración existe una sumisión (para evitar el castigo proveniente del peligro potencial; p. ej., otras personas) y dependencia de los recursos proporcionados por los demás, con estrategias como el llanto, dependencia infantil, etc., diseñados para provocar compasión y recursos suficientes para cubrir las necesidades durante el periodo de duelo y revaloración. Debe destacarse que ninguna de estas “estrategias” es consciente y, con toda certeza, no son deliberadamente “manipuladoras” en la acepción en que se emplea por lo común esta

palabra —en un sentido más formal, es un fenotipo que ha evolucionado con el efecto de manipular a los demás—.

Éste es el caso del psicólogo experimental Stuart Sutherland, que sufrió un trastorno bipolar en la mediana edad provocado por los celos sexuales (después de descubrir que su esposa tenía una aventura con un amigo cercano, a quien no sólo consideraba como un rival profesional, informó que, durante su enfermedad: “Mi mente se ocupaba sólo con pensamientos de celos: las imágenes visuales cruelmente detalladas y dolorosas se sucedían unas a otras en una progresión interminable”, p. 33). Muchos de los síntomas informados por Sutherland encajan bien en el patrón de una estrategia sumisa e infantil:

No podía soportar estar separado de mi esposa y la mayor parte del tiempo lo pasaba en su compañía. La seguía por toda la casa y en viajes de compras: si la perdía de vista en el supermercado, entraba en pánico y pensaba que nunca la volvería a ver (p. 5).

Este tipo de análisis también separa las causas funcionales últimas (evolutivas) de los mecanismos próximos (locales) que tienden a dominar los abordajes psicológicos y psiquiátricos. En tanto que es posible que el psiquiatra social haga preguntas sobre el papel del apoyo social en la etiología de la depresión, el psiquiatra evolutivo está interesado en *por qué* es tan importante el apoyo.



PREGÚNTESE

¿Las teorías evolutivas de la depresión son sólo descripciones *ad hoc* con poco o ningún poder explicativo y de predicción?

Conclusión

La depresión es un conjunto complejo de trastornos, con múltiples influencias causales y un curso complejo. Su frecuencia parece elevarse en la sociedad moderna, pero no se sabe si éste es un resultado de un diagnóstico más preciso o un reflejo de los efectos del estrés en la sociedad moderna —también es posible que ahora que existe un menor estigma social vinculado con este trastorno más personas busquen orientación médica—. Muchas personas buscan su propio remedio a través del alcohol, que suprime temporalmente los sistemas neuronales que median el estrés. Sin importar cómo sea realmente la situación, la depresión es uno de los principales trastornos que afligen a muchas personas en la sociedad; es probable que haya pocas familias que no hayan sido tocadas por él. A fin de comprender esta clase de trastornos, es importante apreciar la interacción dinámica de muchos factores, incluyendo las influencias sociales, los sesgos cognoscitivos, los sistemas de neurotransmisores y los procesos estructurales y funcionales del cerebro.

Preguntas de aprendizaje

1. ¿En qué momento la decepción y tristeza cotidianas se convierten en depresión clínica?
2. ¿Qué es la depresión bipolar y por qué es una enfermedad tan debilitante?
3. ¿La “hipótesis de la monoamina” y la “hipótesis del receptor” son explicaciones complementarias?
4. ¿Qué revelan los estudios genéticos acerca del posible papel representado por los factores ambientales en la depresión?
5. ¿Las explicaciones evolutivas de la depresión son puramente especulativas?

Notas

- 1 Definir a un diagnóstico como “correcto” no es tarea fácil y es uno de los principales temas de debate en psicopatología (p. ej., la separación entre el trastorno depresivo y el de ansiedad). Los padecimientos se definen como distintos cuando tienen diferentes: *a*) procesos etiológicos; *b*) fisiopatologías; *c*) terapias, y *d*) resultados de tratamiento. No obstante, muchos padecimientos tienen considerable superposición en estas características, lo cual hace que sus límites sean bastante confusos.
- 2 Se sospecha la posibilidad de que Churchill haya sufrido una de diversas formas de trastorno bipolar; por ejemplo, el trastorno bipolar II, que se caracteriza por uno o más episodios depresivos mayores acompañados de cuando menos un episodio hipomaniaco. En su juventud y durante sus años de gobierno, Churchill tenía una mente muy activa y rutinariamente sugería ideas y planes que eran imprudentes o poco prácticos (p. ej., el rey tuvo que impedirle que acompañara a las tropas que desembarcaron el Día D, cuando se invadió Europa); y algunas de sus acciones económicas y militares recibieron posteriormente fuertes críticas por carecer de control. Sin embargo, existe poca evidencia de que tuviese episodios maníacos evidentes. El que su comportamiento haya sido el resultado de un trastorno bipolar o de conducta normal de un individuo en circunstancias especiales deberá quedar como motivo de charla de café.
- 3 Ha habido interés en el estilo de atribución externa: personas que culpan de los sucesos malos a otras personas y asumen el crédito por los sucesos buenos; estos individuos tienen un estilo de atribución positivo (optimista) que se relaciona con el éxito laboral y educativo (p. ej., Corr y Gray, 1995; Seligman, 1991).
- 4 La terapia electroconvulsiva (TEC), que es el único agente terapéutico para el tratamiento de la depresión que tiene un inicio rápido y puede comenzar a ser eficaz luego de un tratamiento, se emplea para pacientes depresivos que son resistentes (refractarios) al tratamiento y que de otro modo tendrían una probabilidad mayor de dañarse a sí mismos e intentar suicidarse. Aunque el mecanismo preciso de acción se desconoce, probablemente se relaciona con la activación de neurotransmisores provocada por las crisis convulsivas. Por supuesto, existe un estigma social asociado con la TEC y, cuando se le observa, parece una forma muy burda e incluso cruel de tratamiento. Sin embargo, es indolora y bien tolerada, con pocos efectos documentados a largo plazo, aunque es frecuente que provoque pérdida temporal de la memoria. La TEC quizá sea indeseable, pero, en casos extremos, es menos indeseable que el sufrimiento de la depresión aguda, que con mucha frecuencia conduce al suicidio.
- 5 En algunos ambientes extremos, quizá no exista un componente genético necesario en la depresión, ya que es posible imaginar circunstancias en las que incluso la persona menos vulnerable desarrollaría finalmente síntomas depresivos —en tales ambientes, la variación explicada por las diferencias genéticas se eliminaría (tal eliminación genética en el fenotipo se observa en el caso de la PKU, “fenilcetonuria” en la que el ambiente se cambia favorablemente para erradicar la expresión de diferencias genéticas en diferencias de fenotipo; véase capítulo 2).

Lecturas adicionales

American Psychiatric Association (APA) (2000). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4a. ed. Washington: American Psychiatric Association.

Jamison, K. R. (1995). *An Unquiet Mind*. Nueva York: Knopf.

Sutherland, S. (1976). *Breakdown: A Personal Crisis and Medical Dilemma*. Londres: Weidenfeld and Nicolson.

Trastorno clínico II: ansiedad

OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

El lector podrá:

1. Describir la clasificación psiquiátrica de los trastornos de ansiedad.
2. Evaluar el uso de la técnica de modulación del reflejo de sobresalto para comprender los trastornos de ansiedad.
3. Explicar el modelo de condicionamiento clásico del desarrollo y mantenimiento de la ansiedad.
4. Discutir las bases psicofarmacológicas y genéticas moleculares de la ansiedad.
5. Describir y reseñar las explicaciones evolutivas acerca de las posibles funciones de la ansiedad.

La depresión y la ansiedad comparten muchas características en común y a menudo son patologías comórbidas; además, estos padecimientos responden a tratamientos farmacológicos similares. No obstante, sin importar qué tan confusa sea su diferenciación, existen diferencias marcadas. El DSM-IV-R (véase la discusión en el capítulo 14) define una variedad de importantes trastornos de ansiedad: *a) trastorno de ansiedad generalizada* (TAG), *b) fobia* (específica y social), *c) crisis de pánico*, *d) agorafobia*, *(e) trastorno obsesivo-compulsivo* (TOC) y *f) trastorno por estrés postraumático* (TEPT).

En las secciones siguientes, se resumen las principales características diagnósticas de cada uno de los principales trastornos de ansiedad, seguidas de una discusión de sus perfiles psicofarmacológicos. Más adelante se examinan los enfoques psicofisiológicos junto con la genética molecular y las posibles bases evolutivas de la ansiedad.

El término *ansiedad* se utiliza para referirse a una variedad de padecimientos diferentes con síntomas, cursos y tratamientos distintos. En el capítulo 17 se presentarán las razones científicas para cuestionar esta agrupación conjunta. Sin embargo, por el momento presente, se seguirá la clasificación psiquiátrica estándar para esta clase de

trastornos neuróticos. Empecemos con una forma clara de ansiedad: el *trastorno de ansiedad generalizada* (TAG).

Trastorno de ansiedad generalizada (TAG)

El trastorno de ansiedad generalizada (TAG) consiste en una ansiedad y preocupación (expectación aprensiva) persistentes y excesivas que se presentan más días de los que no se presentan por un periodo de al menos 6 meses de duración. Para que se realice un diagnóstico clínico, la ansiedad y preocupación deben acompañarse de al menos tres síntomas adicionales de una lista que incluye: agitación nerviosa, fatigarse con facilidad, dificultad para concentrarse, irritabilidad, tensión muscular y trastornos del sueño. El TAG menoscaba el funcionamiento cotidiano ya que los pacientes tienen dificultades para controlar sus preocupaciones y, como resultado, experimentan una alteración de su funcionamiento social y ocupacional. La intensidad, duración y frecuencia de esta ansiedad y preocupación se encuentran fuera de toda proporción con el evento temido; con frecuencia, los pacientes parecen “preocuparse por nada”.

Existen diversos abordajes psicofarmacológicos y psicológicos disponibles para el tratamiento del TAG y pueden utilizarse tareas neuropsicológicas para evaluar la efectividad de tales tratamientos sobre el funcionamiento cognoscitivo. Por ejemplo, en un estudio se utilizó la tarea Stroop emocional (véase el capítulo 8) a fin de examinar la atención a estímulos amenazantes antes y después de la terapia psicológica: los pacientes con TAG mostraron interferencia en el nombramiento del color de palabras negativas antes del tratamiento, pero esta diferencia contra el grupo control desapareció después del tratamiento, indicando que el sesgo preconsciente a los estímulos amenazantes se altera a lo largo del tiempo con las reducciones en pensamientos ansiosos y preocupaciones invasivas (Mogg *et al.*, 1995).

Un estudio de IRMf que comparó volúmenes cerebrales (giro temporal superior, tálamo y corteza prefrontal) en niños/adolescentes con TAG y controles sanos equiparados reveló un giro temporal superior significativamente más grande en los pacientes con TAG, así como una asimetría izquierda-derecha más marcada en materia blanca total—este volumen de materia blanca se correlacionó de manera significativa y positiva con puntuaciones de ansiedad (de Bellis *et al.*, 2002)—.

La amígdala también es una estructura importante en las respuestas de temor/ansiedad y se piensa que sus proyecciones hacia el giro temporal superior, tálamo y corteza prefrontal comprenden la base neural para la interpretación de conductas sociales (para una reseña de la amígdala y la corteza prefrontal en la emoción, véase Davidson, 2002; también véase el capítulo 17, adelante).

Fobia

Existen tres clases principales de fobia: *a*) fobia específica, *b*) fobia social y *c*) agorafobia. (Se incluye la agorafobia bajo el encabezado general de fobia, pero en el DSM-IV-R se lista como trastorno separado.)

Fobia específica

Una fobia específica (también conocida como *fobia simple*) se caracteriza por un temor clínicamente significativo (es decir, excesivo e irracional) provocado por exposición a



¿Las características diagnósticas del trastorno de ansiedad generalizada (TAG) son poco más que una descripción de dicho trastorno?

un objeto o situación específicos (p. ej., volar, alturas, animales, sangre, arañas) que con frecuencia conduce a una conducta de evitación. La exposición a la situación/objeto temido ocasiona una respuesta de temor inmediata y esperada y, en casos extremos, a una crisis de pánico total.

Estudios con IRMf han informado que, a diferencia de otros trastornos de ansiedad, la amígdala no parece ser hiperactiva. En un estudio, se comparó a sujetos con fobias específicas a animales con controles equiparados. Durante la IRMf, los pacientes y los controles observaron caras expresivas y neutrales, y se compararon sus respuestas dependientes del nivel de oxigenación sanguínea (BOLD). Ambos grupos mostraron una intensificación de la activación de la amígdala ante caras atemorizadas, pero no hubo un efecto diferencial de grupo. Así, es posible que la amígdala represente un papel limitado en las fobias específicas, a diferencia de otros trastornos de ansiedad (p. ej., TEPT). Hubo una mayor activación de la corteza insular derecha en el grupo de fobia específica (Wright *et al.*, 2003). El capítulo 17 retoma los posibles sustratos neurales de la fobia.

El tratamiento psicológico implica terapia de exposición para las fobias simples y de tipos más complejos: la respuesta de temor/ansiedad disminuye ante la exposición gradual y repetida a los estímulos temidos (éste es el proceso de *desensibilización sistemática*, antes llamado *inhibición recíproca*, que se refiere a la sustitución de una actividad simpática excitatoria por una activación relajante del sistema nervioso parasimpático).

Fobia social

Una fobia social se caracteriza por un temor clínicamente significativo provocado por una exposición a ciertos tipos de situación social (en especial donde se requiere de algún tipo de ejecución o presentación), que con frecuencia conduce a una conducta de evitación. La fobia social se divide en formas discretas y generalizadas. En la forma discreta, el individuo teme a una situación muy específica (p. ej., hablar en público); en la forma generalizada, el individuo le teme a casi toda situación social en la que sea posible que haya evaluación y escrutinio. Mientras que los pacientes con pánico temen encontrarse dentro de una muchedumbre, etc., debido a que pueden perder el control y no tener manera de escapar, los fóbicos sociales temen la evaluación, humillación, turbación y vergüenza sociales; en una situación de pánico, esto *es esperado* y ocurre en respuesta a una situación o estímulo específicos. Por razones obvias, la fobia generalizada es más incapacitante que la fobia específica.

La fobia social tiene una prevalencia de hasta el 10 por ciento de la población y afecta al doble de mujeres que de hombres. Por lo general, tiene un inicio temprano que sucede durante la adolescencia y tiene un curso crónico e incesante. Los niños de apenas dos años de edad muestran una inhibición conductual (ansiedad intensa cuando se enfrentan a situaciones sociales nuevas o a personas desconocidas) y estos niños tienen una mayor susceptibilidad a desarrollar una fobia en la adultez (Merikangas *et al.*, 1998). No es de sorprender que este trastorno sea muy incapacitante en términos sociales, académicos y ocupacionales. Existen gradaciones de este padecimiento y se difumina hacia una conducta normal: por ejemplo, la mayoría de nosotros experimentamos cierto grado de aprensión y temor cuando primero tenemos que dar una plática frente a un gran grupo de personas.

Existen tratamientos farmacológicos efectivos (véase adelante), así como terapias cognoscitivo-conductuales eficaces para este trastorno; éstas se pueden utilizar en conjunción con terapias medicamentosas o por sí solas. Estas terapias se ocupan de las principales distorsiones cognoscitivas de los fóbicos sociales, incluyendo: sobreestimar el escrutinio de los demás y las consecuencias de dicho escrutinio; atribución de pensamientos críticos a las personas; y subestimación de las propias habilidades sociales.

La terapia intenta desafiar y reestructurar estos pensamientos irreales, emocionales y catastróficos, así como desarrollar una comprensión cognoscitiva más racional y realista de las situaciones sociales.

Los estudios cognoscitivos experimentales de la fobia social revelan una predisposición a las palabras sociales de evaluación negativa. En un estudio que utilizó la tarea de Stroop emocional, los pacientes mostraron sesgos atencionales a palabras socialmente amenazadoras, tales como aquellas que describían evaluaciones negativas (p. ej., “criticar”) y aquellas que describían síntomas de ansiedad evidentes para los demás (p. ej., “sonrojarse”), pero no a síntomas de ansiedad menos evidentes para los demás (Spector, Pecknold y Libman, 2003; véase Mogg *et al.*, 2000).

Agorafobia

La agorafobia es el temor a encontrarse en lugares o situaciones en las que escapar podría ser difícil o vergonzoso, o en los que existe la posibilidad de que no se encuentre ayuda en caso de una crisis de pánico (que con frecuencia acompañan a la agorafobia); de manera literal, significa “temor al mercado”. El temor y la ansiedad resultantes conducen a una evitación generalizada de situaciones que incluyen encontrarse a solas fuera de la seguridad del hogar, estar en medio de una muchedumbre, viajar en automóviles, camiones o aviones, o estar sobre un puente o elevador. A estos pacientes fóbicos se les dificulta enormemente salir de casa y temen que algo horrible les sucederá si lo hacen. Con frecuencia, estas conductas de evitación son incapacitantes a nivel ocupacional y social. El tipo de respuestas de evitación que se observan en este padecimiento y sus posibles bases biológicas se analizan en detalle en el capítulo 17, donde se muestra que las fobias en general pueden más bien considerarse formas de temor que de ansiedad.

Como en el caso de otros trastornos de ansiedad, se han llevado a cabo numerosos estudios para investigar las deficiencias y sesgos en el procesamiento de la información. Por ejemplo, en un experimento se utilizó la tarea de Stroop emocional en pacientes con crisis de pánico y agorafobia mediante tres tipos distintos de palabras: relacionadas con pánico, amenazas interpersonales y palabras neutras, presentadas ya fuera por encima (abiertamente) o por debajo (de manera oculta) del umbral de conciencia activa. Los resultados mostraron una interferencia Stroop robusta para las palabras de pánico, sea que se presentaran de manera abierta u oculta (Lundh *et al.*, 1999), lo cual sugiere que los pacientes que padecen de pánico tienen un procesamiento veloz de materiales relacionados con el mismo.



¿Qué distingue al paciente clínicamente fóbico del individuo socialmente tímido?

Crisis de pánico

Una crisis de pánico es un periodo discreto en el que se da la aparición súbita e *inesperada* de aprensión intensa, temor o terror, a menudo asociados con sentimientos de fatalidad inminente; los síntomas incluyen: falta de aire (disnea), palpitaciones, dolor/incomodidad en el pecho, sensaciones de ahogo o asfixia, temor a perder el control y pensamientos catastróficos (p. ej., “Me estoy muriendo”). Hay deseos intensos de huir de la situación y encontrar un sitio seguro. Las crisis de pánico pueden durar de 5 a 30 minutos —aunque en algunas ocasiones pueden persistir durante horas—. También pueden suceder durante el sueño (crisis de pánico nocturnas). Estas crisis pueden conducir a un aprendizaje instrumental de conductas de evitación, que se ven reforzadas por la reducción del pánico y la relajación. Este aprendizaje puede llevar a un trastorno secundario de evitación, tal como la agorafobia (aproximadamente 30 por ciento de probabilidades).

A menudo, las crisis de pánico se presentan comórbidamente con otros padecimientos psiquiátricos, o bien pueden presentarse por sí solas, en cuyo caso se diagnostica un trastorno de pánico (TP). Es común que los pacientes con fobia social, trastorno por estrés postraumático, fobias específicas o todas las anteriores experimenten crisis de pánico, pero estas crisis son *esperadas* y en respuesta a un objeto o situación específicos, temidos y conocidos; por tanto, no satisfacen los criterios diagnósticos del trastorno de pánico. El trastorno de pánico propiamente dicho —como diferente de las crisis de pánico asociadas con otros trastornos de ansiedad— se diagnostica cuando aparecen crisis inesperadas y recurrentes seguidas de un periodo de al menos un mes de ansiedad o preocupación persistente relacionado con aquéllas.

Se estima que cerca del 10 por ciento de la población experimenta al menos una crisis de pánico en algún momento de su vida, aunque es posible que este cálculo represente una subestimación a causa de la cifra oscura. El trastorno de pánico afecta aproximadamente al 2 por ciento de la población y por lo general se inicia en la adolescencia o infancia tempranas (sólo en raras ocasiones aparece por vez primera en personas por encima de los 45 años de edad). Parece más prevalente en las mujeres y existe una elevada tasa de concordancia entre gemelos MC (Perna *et al.*, 1997). Hay una mayor probabilidad de suicidio, como de hecho es el caso en todo el rango de los trastornos de ansiedad (Khan *et al.*, 2002).

Hipótesis de la asfixia

Klein (1993) propuso que los pacientes con trastorno de pánico tienen una falsa alarma de asfixia que puede estar asociada con un umbral bajo a la detección de bióxido de carbono. El apoyo a esta teoría proviene de estudios que muestran que los pacientes con trastorno de pánico presentan una crisis de manera más fácil que los controles normales después de ejercitarse, respirar bióxido de carbono o cuando se les administra lactato (el lactato produce pánico porque es un poderoso estimulante respiratorio; es posible que los pacientes con trastorno de pánico sean más sensibles a los agentes que promuevan el impulso respiratorio). Esta teoría propone que los pacientes con trastorno de pánico tienen un monitor de asfixia en el tallo cerebral que malinterpreta la señal del impulso respiratorio y tiene descargas falsas, ocasionando una falsa alarma de asfixia. Las deficiencias serotoninérgicas (5-HT) intensifican esta respuesta de ventilación en los pacientes con TP, lo que sugiere que la 5-HT normaliza esta respuesta. Aunque algunos estudios sustentan esta teoría (p. ej., Beck, Ohtake y Shipherd, 1999; Rassovsky *et al.*, 2000) otros estudios no lo hacen (p. ej., Katzman *et al.*, 2002; para una revisión de la literatura, véase Griez y Schruers, 1998). Sí parece haber un componente genético en la reactividad de pánico a la inhalación de CO₂, lo que da apoyo a la idea de que la hipersensibilidad al CO₂ pudiera ser la expresión de una vulnerabilidad genética subyacente al TP (Arancio *et al.*, 1995).

Además de la terapia con fármacos, las terapias cognoscitivas y conductuales comúnmente se combinan en el tratamiento del trastorno de pánico, sea que se presente con o sin agorafobia. La terapia cognoscitiva se enfoca en la identificación de distorsiones cognoscitivas (p. ej., “Me estoy muriendo” cuando inicia la crisis) y en su modificación; la terapia conductual intenta modificar la respuesta del paciente a través de exponerlo a situaciones o estímulos que provoquen las crisis. Los tratamientos conductuales son especialmente eficaces en el tratamiento de las respuestas conductuales (fóbicas) al pánico, pero no del pánico en sí.

Aún necesita aclararse la neurobiología del trastorno de pánico. Sin embargo, existe evidencia de anomalías en los EEG. Los pacientes de TP con y sin anomalías en EEG (no epilépticos) se compararon con controles sanos. Los pacientes con pánico mostraron una tasa mayor de la esperada en anomalías en su EEG (29 por ciento) y

la detección mediante EEG fue eficaz para identificar a los pacientes con probabilidades elevadas de anomalías estructurales cerebrales: se encontraron anomalías en las IRM del 61 por ciento de los pacientes con anomalías en EEG y en 18 por ciento de pacientes con EEG normales (los controles tuvieron una tasa de 4 por ciento). Además, se ha informado de una alta tasa de anomalías septohipocámpicas (Dantendorfer *et al.*, 1996). La causa y el efecto de estas *asociaciones* aún se desconocen en su mayoría.



¿Qué condiciones ambientales tendrían altas probabilidades de provocar una crisis de pánico?

Trastorno obsesivo-compulsivo (TOC)

El trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) se caracteriza por obsesiones (que ocasionan una marcada ansiedad), compulsiones (que sirven para neutralizar dicha ansiedad) o ambas —por lo general, ambas se encuentran presentes (tener una compulsión sin algún tipo de obsesión es inusual)—. Las obsesiones se experimentan subjetivamente como pensamientos, impulsos o imágenes internas invasivas e inapropiadas que ocasionan ansiedad y angustia. Obsesiones comunes incluyen contaminación, agresión, religión, seguridad/peligro, necesidad de exactitud/simetría y temores somáticos (corporales). Las compulsiones son conductas o actos mentales repetitivos que incluyen verificación, limpiar/lavar, contar, repetir, ordenar/arreglar y acaparar/coleccionar. De nuevo, estas conductas pueden verse como extremos de un continuo primordialmente normal: ¿cuántos de nosotros no hemos verificado dos veces que la puerta esté bien cerrada o hemos sentido la necesidad de lavarnos las manos aun cuando no era necesario?

No es posible observar una obsesión de manera directa, pero las compulsiones generalmente sí se pueden observar: consisten en algún ritual conductual, ya sea en respuesta a una obsesión o que sigue una serie de reglas rígidas dirigidas a evitar la angustia o algún evento atemorizante. Los actos compulsivos son irracionales en el sentido de que no evitan el evento temido; sin embargo, el hecho de que tal evento no sucede conduce a un proceso de condicionamiento de conductas *supersticiosas* (es decir, se infiere un vínculo causal erróneo entre el acto compulsivo y la evitación del evento atemorizante).

Para que se dé un diagnóstico de TOC, las obsesiones, compulsiones o ambos deben durar al menos una hora por día y ser lo suficientemente graves para impedir el funcionamiento social y ocupacional normales. La prevalencia de TOC en la población general es de cerca del 2 por ciento. Pero algunos clínicos preferirían ampliar la definición del TOC para incluir un rango de trastornos, incluyendo el juego de azar patológico, los trastornos de la conducta alimentaria, parafilias (es decir, fantasías e impulsos sexualmente excitantes, recurrentes e intensos dirigidos hacia algún objeto), cleptomanía (es decir, fracaso recurrente a resistir el impulso de robar objetos, aun cuando no se necesitan) y trastorno dismórfico corporal (es decir, una preocupación con algún defecto en la apariencia que puede ser imaginado o fuera de proporción a una ligera anomalía física). Una encuesta de la literatura clínica y no clínica del TOC muestra que los síntomas obsesivo-compulsivos de bajo nivel pueden ser bastante comunes dentro de la población general; uno se pregunta si el impulso constante que algunos de nosotros tenemos por revisar nuestro correo electrónico de manera continua es una manifestación moderna de este trastorno.

Doctor Frederick Toates: un psicólogo con trastorno obsesivo-compulsivo

El psicobiólogo doctor Frederick Toates, quien ha producido, entre muchos otros libros excelentes, el impactante *Biological Psychology: An Integrative Approach* (Psicología



FIGURA 15.1

El doctor Frederick Toates, psicólogo biólogo, quien ha padecido de trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) durante largo tiempo y quien ha escrito ampliamente acerca de la experiencia subjetiva, ciencia y tratamiento de este trastorno de ansiedad, además de tener una exitosa carrera y de publicar el altamente respetado *Biological Psychology: An Integrative Approach*. En la fotografía también aparece su esposa, la doctora Olga Coschug-Toates, coautora de *Obsessive Compulsive Disorder* (2002, Trastorno obsesivo compulsivo).

biológica: un enfoque integrador), proporciona un magnífico informe de primera mano acerca de la experiencia de obsesiones y compulsiones. El capítulo anterior presentó un informe de la depresión bipolar de otro psicólogo, el profesor Stuart Sutherland, y en el siguiente se presentará la “conciencia psicótica” del doctor Peter Chadwick, experto en investigación en esquizofrenia. La presente sección pretende proporcionar cierta idea (si bien de segunda mano) de la miseria que la ansiedad puede ocasionar en la vida cotidiana.

Toates y Coschug-Toates (2002) describen la naturaleza subjetiva del TOC y después resumen lo que se conoce acerca de las bases biológicas y psicológicas de este trastorno. Esta mezcla de experiencia de primera mano y de conocimientos científicos proporciona un discernimiento convincente de lo que sigue siendo uno de los trastornos inexplicables de la vida cotidiana. A continuación se presentan algunos ejemplos de las obsesiones y compulsiones del doctor Toates; muestran la forma en que las obsesiones pueden conducir a la conducta compulsiva.

Sentado en el camión, fijaba mi atención sobre algún pasajero que acababa de descender de él y trataba de no perderlo de vista el mayor tiempo posible. Si no podía hacerlo hasta que el camión hubiera doblado la esquina, me preocupaba de que éste fuera un augurio de que alguna tragedia no tardaría en sucederme. ¿Loco? ¿Irracional? Sí, en especial para un científico que hasta entonces se había enorgullecido de su desinteresada y objetiva búsqueda de conocimientos, pero esto era imperioso. Duró algunos meses y después, lentamente, desapareció (p. 36).

También me encontré revisando y volviendo a revisar que hubiera apagado el equipo eléctrico, cerrado las puertas con llave, etc. No podía resistir regresar para una verificación “final” más. Esta conducta estaba a punto de añadirse a la incomodidad de lo que habría de ser el peor día de mi vida hasta ese momento, a medida que me hundía más profundamente en la depresión... ¿Podía ser cierto que todo el placer de vivir se hubiera acabado de una vez por todas? ¿Cuánto duraría este infierno y podría empeorar? No podía imaginarme lo que sería estar de peor ánimo. Ahora me encontraba en un estado de pánico, sintiendo, me supongo, como la proverbial rata atrapada en una esquina (p. 37).

Además de perder el tiempo revisando puertas e interruptores eléctricos, pasaba mi tiempo verificando el contenido de mis cartas. Escribía varias cartas, las sellaba y las llevaba al correo, sólo para sentirme inseguro de que había colocado la carta correcta en el sobre correcto. Entonces las abría y leía el contenido (p. 38).

El doctor Toates no está sólo en sus obsesiones y compulsiones. Toates y Coschug-Toates (2002) listan un número de personas famosas que mostraban señales de TOC: (doctor) Samuel Johnson (1709-1784), escritor, poeta y filósofo; Hans Christian Andersen (1805-1875), escritor; Charles Darwin (1809-1882), biólogo y creador de la teoría de la evolución por selección natural (véase capítulo 2); Søren Kierkegaard (1813-1855), filósofo, y Kurt Gödel (1906-1979), matemático y lógico.

La mayoría de nosotros hemos experimentado obsesiones y compulsiones, aunque sea de manera leve. ¿Cuántos de nosotros no hemos regresado a verificar que algo eléctrico estuviese apagado o que los grifos estuvieran cerrados? Por ejemplo, de camino a una conferencia científica di vuelta al auto para regresar a verificar que hubiera cerrado los grifos; pero esto pudo haber sido una respuesta aprendida y, de hecho, totalmente racional: ¡el no haber verificado que los grifos del lavabo estuviesen cerrados algunos años atrás dio por resultado un departamento inundado y unos vecinos muy mojados y muy molestos!

En el siguiente capítulo se examina la posibilidad de que los padecimientos tales como el TOC se encuentren en un espectro de lo normal/adaptativo (no más vecinos mojados y enojados; una forma de reforzamiento negativo; véase el capítulo 7) a lo patológico (p. ej., verificar los grifos 100 veces al día). Aquí se debería señalar que el TOC parece implicar un malfuncionamiento de programas motores: hay una meta (p. ej., “Debo revisar que los grifos estén cerrados”), un plan motor (“Iré a la cocina y al baño y sentiré si los grifos están bien cerrados”), que después se ejecuta y, una vez que este plan se ha ejecutado, hay información de retroalimentación que “tranquiliza la mente”. En algún lugar de esta cadena de eventos hay una falla, posiblemente en la etapa final del procesamiento de la retroalimentación.

Hay evidencia que sustenta la afirmación de que existen anormalidades neurobiológicas en el TOC. Estudios de neuroimagenología estructural y funcional proporcionan evidencia de elevadas tasas de metabolización de glucosa en la corteza orbitofrontal, núcleo caudado y tálamo; y los trastornos neurológicos tales como síndrome de Tourette y otros trastornos con disfunción de los ganglios basales con frecuencia involucran síntomas del TOC, con lo que se apoya la idea de una base biológica para este trastorno. El TOC se asocia con un aumento en el riesgo familiar en pares de hermanos concordantes para el síndrome de Tourette. Además, los pacientes con TOC a menudo exhiben señales neurológicas suaves, que indican un compromiso neurológico (para una revisión de esta literatura, véase Kuelz, Hohagen y Voderholzer, 2004).

Al desenmarañar las bases biológicas del TOC, se ha llamado la atención hacia el vínculo cercano entre el síndrome de Tourette y el TOC: esto señala una participación de la acción dopaminérgica en los ganglios basales. El síndrome de Tourette es un padecimiento neuropsiquiátrico crónico caracterizado por múltiples tics motores y vocales. Es interesante que entre el 45 y el 90 por ciento de estos pacientes también presenta obsesiones y compulsiones. Los estudios de genética familiar muestran que existe una conexión entre el síndrome de Tourette y el TOC, conduciendo a la hipótesis de que existe un factor genético común que se manifiesta como tics o como TOC; es posible que los tics sean la manifestación conductual de una disfunción de los ganglios basales que esté genéticamente basada, donde el síndrome de Tourette se manifiesta como una serie de “tics corporales” mientras que el TOC se manifiesta como una serie de “tics mentales” (Stahl, 2000).



¿Es el trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) una exageración de la conducta normal de evitación de riesgos?

Trastorno por estrés postraumático (TEPT)

El trastorno por estrés postraumático (TEPT) se caracteriza por revivir un evento traumático que se acompaña de síntomas de aumento de alerta, evitación de estímulos asociados con el trauma y, en ocasiones, crisis de pánico; sin embargo, se diferencia del trastorno de pánico o de la fobia social en cuanto a que es una respuesta a una amenaza real (p. ej., trauma por guerra o violación). Aunque una minoría de las personas expuestas a este tipo de situaciones que hacen peligrar la vida desarrollan el trastorno en toda su expresión, su prevalencia es mucho mayor de lo que se pensaba antes (de hecho, hasta inicios de la década de 1990, algunos psiquiatras negaban que existiera).

El TEPT es un trastorno muy serio que con frecuencia conduce al suicidio, incluso entre aquellas personas aparentemente fuertes (p. ej., soldados). Los síntomas incluyen memorias y pensamientos invasivos, recuerdos alucinatorios del trauma original (*flashbacks*) que involucran la activación de memorias relacionadas con el incidente, pesadillas, un nivel elevado de excitación, depresión, agresión, irritabilidad e impulsividad. La comorbilidad con otros trastornos psiquiátricos, en especial depresión y el abuso de alcohol y drogas, es la regla más que la excepción: esto dificulta el diagnóstico y puede explicar por qué tomó tanto tiempo para que el TEPT se reconociera como trastorno psiquiátrico válido.

En el TEPT se encuentra un número de deficiencias de procesamiento de información, incluyendo: disfunción de la memoria (tal vez consistente con efectos tóxicos en el hipocampo, ocasionados por respuestas neuroendocrinas exageradas; véase el capítulo 14); y una predisposición atencional hacia estímulos relacionados con el trauma, en especial en las etapas de procesamiento posteriores al reconocimiento. Los niveles premórbidos de inteligencia también parecen tener un efecto (Buckley, Blanchard y Neill, 2000): existe evidencia de un número de fuentes distintas que sugiere que una capacidad cognoscitiva elevada puede actuar como amortiguador frente a los eventos negativos y al desarrollo de trastornos psiquiátricos. El TEPT tiene un componente genético sustancial (Radant *et al.*, 2001).

Se estima que más de un tercio de los soldados estadounidenses que sirvieron en Vietnam experimentaron TEPT. También se sospecha que se suicidaron más de los soldados del Reino Unido que estuvieron en el conflicto de las Malvinas a inicios de la década de 1980 de los que murieron en el conflicto (N = 252). Dentro de la vida cotidiana, los accidentes carreteros, asaltos físicos y violaciones se encuentran entre los incidentes más comunes que ocasionan TEPT.

La amígdala se encuentra implicada en la fisiopatología del TEPT, así como en muchos otros trastornos de ansiedad. Por ejemplo, en un estudio las reacciones en IRMF a las presentaciones enmascaradas de caras emotivas en veteranos expuestos a combate con y sin un diagnóstico de TEPT revelaron que los pacientes con TEPT tenían una respuesta de la amígdala exagerada en respuesta a caras temerosas, aun cuando éstas se encontraban enmascaradas (es decir, no se percibían de manera consciente) (Rauch *et al.*, 2000). Tales resultados indican que los pacientes con TEPT llevan a cabo una rápida y automática (preconsciente) identificación y procesamiento de estímulos amenazantes encubiertos generales, lo que da por resultado una hiperexcitación ante estímulos negativos. De importancia a este respecto se encuentra el hallazgo de que la estimulación de la amígdala en los seres humanos puede conducir a recuerdos alucinatorios, lo que señala una búsqueda de material emocionalmente marcado que se trae a la conciencia activa; la amígdala está implicada en la excitación emocional de modo que se debería esperar que amplifique cualquier pensamiento y sentimiento negativos en curso. La investigación PRE ha mostrado que los déficits de atención, concentración o ambos se encuentran

evidentes en el componente P300 de veteranos de combate de Vietnam, pero sólo en aquellos no medicados (la medicación parece normalizar estas deficiencias), lo que indica que la tecnología PRE se puede utilizar para evaluar la efectividad del tratamiento (Metzger *et al.*, 1997).

La corteza cingulada anterior se ha asociado con anormalidades funcionales en el TEPT. Veteranos de combate de Vietnam con y sin un diagnóstico de TEPT se sometieron a IRMF al tiempo que realizaban una tarea emocional de conteo (los veteranos tenían que contar el número de distintos tipos de palabras: relacionadas con combate, negativas generales y palabras neutras). Los veteranos sin TEPT mostraron una diferencia significativa de IRMF en respuestas dependientes del nivel de oxigenación sanguínea (BOLD) entre el procesamiento de palabras relacionadas con combate y negativas generales (lo que indica una mayor activación); pero esta diferencia no se presentó en los veteranos con TEPT. Este resultado sugiere una disminución en la respuesta de la corteza cingulada en presencia de estímulos emocionalmente relevantes en el TEPT, y que esta disminución de actividad puede mediar, hasta cierto punto, los síntomas como angustia y excitación al estar expuestos a estímulos traumáticos (Shin *et al.*, 2001).

También se han aplicado enfoques de redes neurales al TEPT (véase capítulo 7). Las redes neurales conexionistas intentan modelar los vínculos asociativos entre sistemas cognoscitivos, suficientes para explicar los datos existentes, así como para poder generar nuevas predicciones con base en los valores de entrada o parámetros y funciones cambiantes dentro de la red. Después, estas predicciones de resultados se pueden someter a prueba con grupos de pacientes. Por ejemplo, uno de esos modelos (Tryson, 1998) proporciona una base teórica para explicar la constelación de síntomas clínicos del TEPT, con un énfasis especial en la razón por la que el trauma se revive por medio de la memoria. Da cuenta de las variaciones individuales en gravedad de síntomas, incluyendo la razón por las que algunas personas no desarrollan el TEPT; explica por qué las personas con TEPT presentan comorbilidad con depresión, ansiedad generalizada u abuso de sustancias y muestra cómo la conducta anormal se deriva de los procesos de formación de memorias normales (las redes neurales también se pueden ampliar a procesos psicofarmacológicos; p. ej., Politi *et al.*, 1999). Para un excelente resumen de redes neurales en psicopatología, véase Stein y Ludik (1998).

Los estudios de la tarea de Stroop emocional muestran un efecto de interferencia de palabras negativas relacionadas con Vietnam en pacientes con TEPT ex combatientes de Vietnam; y en estos pacientes hubo una mayor rememoración libre y memoria de reconocimiento para las palabras emocionales, lo que sugiere que la lentitud en el nombramiento del color de las palabras amenazantes se relacionó con un sesgo atencional hacia ellas más que a su evitación (Vrana, Roodman y Beckham, 1995).

Psicofarmacología

Los fundamentos de la psicofarmacología se trataron en los capítulos 12 y 14 y el material relevante a la ansiedad se discutió en el contexto de la depresión (capítulo 14): este conocimiento forma una base para el presente capítulo.

Antecedentes generales

En la década de 1950, comúnmente se utilizaban los medicamentos barbitúricos para aliviar la ansiedad; pero la efectividad de dichos fármacos era proporcional a su poder sedante. Aunque útiles, estos medicamentos estaban lejos de ser ideales a causa de pro-



¿Qué dice el trastorno por estrés postraumático (TEPT) acerca de la influencia de la exposición a la amenaza sobre los procesos cerebrales?

blemas de dependencia y abstinencia y su perfil de seguridad era deficiente (en especial cuando se les utilizaba con otros fármacos o con el alcohol; desde hace tiempo, el alcohol ha sido la sustancia de elección entre aquellas personas que se “automedican” para aliviar la ansiedad). Un aspecto particularmente desagradable era su toxicidad a dosis elevadas, razón por la cual los pacientes frecuentemente los utilizaban para suicidarse.

En la década de 1960 se desarrolló una nueva clase de fármacos. En ese momento, se hizo una distinción entre dos clases principales de medicamentos: los antidepresivos (p. ej., antidepresivos tricíclicos e inhibidores de la MAO; véase capítulo 14) y ansiolíticos (medicamentos contra la ansiedad; p. ej., benzodiazepinas). Esta diferencia reflejaba distinciones diagnósticas que tendían a separar el trastorno de depresión mayor del trastorno de ansiedad generalizada. Sin embargo, esta distinción nosológica (de clasificación) se vio desafiada por hallazgos empíricos que mostraban que algunos antidepresivos tricíclicos y algunos inhibidores de la MAO también eran eficaces en el tratamiento del trastorno de pánico. Se inició una tendencia en la que se consideraba que la ansiedad y la depresión se superponían más que tratarse de trastornos bien diferenciados. Para el decenio de 1990, la clase de antidepresivos de inhibición selectiva de la recaptura de serotonina (ISRS; véase el capítulo 14), se reconoció como tratamiento preferido de primera línea para muchos trastornos de ansiedad, incluyendo TOC y trastorno de pánico y ahora también para fobias sociales y TEPT, aunque no en el caso del trastorno de ansiedad generalizada (para una revisión de ISRS en trastornos psiquiátricos principales, véase Vaswani, Linda y Ramesh, 2003).

Ansiolíticos noradrenérgicos

Además del papel de la 5-HT, la norepinefrina (liberada por neuronas noradrenérgicas, NE) también se ha asociado con la ansiedad. La observación de que la estimulación eléctrica del *locus coeruleus* produce un estado análogo a la ansiedad en animales experimentales condujo a la hipótesis de que la ansiedad se relaciona con una hiperactividad NE (en los seres humanos, la hiperactividad NE se asocia con síntomas de ansiedad tales como sudoración y temblores). Después, esta hipótesis condujo a la predicción de que, si la hiperactividad de neuronas NE en el *locus coeruleus* se asocia con la ansiedad, entonces la administración de un agonista (autorreceptor) alfa₂ debería actuar de manera similar a la acción de la NE misma sobre los autorreceptores presinápticos alfa₂; es decir, la recaptura de la norepinefrina debería aumentar y, por tanto, la ansiedad debería disminuir. De esta manera, la hipótesis NE predice que la ansiedad se reduce porque un agonista alfa₂ que estimula los autorreceptores alfa₂ impone un freno sobre la liberación de NE. En apoyo a esta teoría, el agonista alfa₂, clonidina, tiene algunas propiedades ansiolíticas clínicamente reconocidas (p. ej., de Angelis, 1995). Es especialmente útil para bloquear los aspectos NE de la ansiedad (sudoración, dilatación pupilar, etc.); pero es menos poderosa para bloquear los aspectos subjetivos y emocionales de la ansiedad. Clínicamente, la yohimbina, un antagonista NE alfa₂, aumenta los síntomas esenciales de algunos trastornos de ansiedad; y el idazoxán, otro antagonista NE alfa₂, aumenta las puntuaciones de ansiedad en voluntarios sanos (Schmidt *et al.*, 1997).

La hiperactividad de las neuronas NE crea demasiada norepinefrina postsináptica en los receptores NE, en especial los receptores beta: de manera consistente con la hipótesis de un estado de exceso de NE en la ansiedad, es posible reducir los síntomas de ansiedad en ciertos casos mediante el bloqueo de receptores beta con fármacos beta bloqueadores; esto parece especialmente útil en el caso de la fobia social (Greist *et al.*, 1996), en la que parece haber un círculo vicioso de ansiedad ante la exposición al ambiente social temido (figura 15.2).

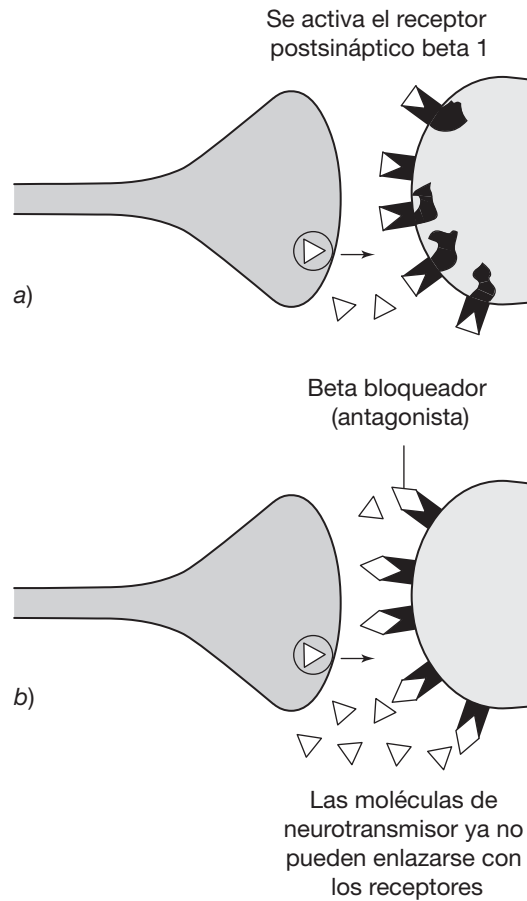


FIGURA 15.2

Neurona NE y acción de los fármacos ansiolíticos. La evidencia señala que la hiperactividad de la norepinefrina (NE), en particular en los receptores beta, se asocia con la ansiedad (a). La ansiedad se puede reducir mediante el bloqueo de los receptores beta (b). La hiperactividad NE también se señala a través de: dilatación pupilar, temblores, ritmo cardíaco acelerado y sudoración.

El caso de la neurotransmisión NE muestra un número de características importantes acerca de la farmacología de la ansiedad: *a)* la ansiedad se relaciona con un número de sistemas neuroquímicos (que en ocasiones funcionan de manera sinérgica, es decir, alostérica); *b)* los diferentes trastornos de ansiedad pueden ser el resultado, o estar relacionados, con un perfil distinto de activación e inhibición de sistemas neuroquímicos; y *c)* se requiere de una combinación sutil de activación/inhibición para tratar cualquier trastorno de ansiedad de manera eficaz.

En el caso del trastorno de pánico, diversas líneas de investigación sustentan la participación de la NE: *a)* los pacientes con este trastorno son hipersensibles a los antagonistas α_2 e hiposensibles a los agonistas α_2 (la yohimbina, un antagonista α_2 , actúa como promotor de la liberación de NE al cortar el freno del autorreceptor NE presináptico: el resultado es una respuesta exagerada en pacientes con trastorno de pánico); *b)* la cafeína también es un panicogénico (es decir, induce el pánico) ya que facilita la liberación de NE, y *c)* los pacientes con trastorno de pánico tienen una respuesta lenta a los agonistas NE postsinápticos, tal vez en consecuencia a un sistema NE hiperactivo. Utilizando técnicas de microdiálisis y lesiones, se evaluaron los niveles de norepinefrina en el hipotálamo dorsomedial de ratas (Shekhar *et al.*, 2002): en apoyo a la asocia-

ción norepinefrina-pánico, se encontró que los niveles experimentalmente manipulados de norepinefrina extracelular evocaban respuestas similares al pánico (p. ej., aumentos en la frecuencia cardíaca, presión sanguínea, frecuencia respiratoria y ansiedad).

Benzodiacepinas

Antes del uso de ISRS en la ansiedad, las benzodiacepinas eran el tratamiento de primera línea. La acción de esta clase de fármacos requiere de cierto conocimiento con la farmacología (inhibitoria) de la neurotransmisión GABAérgica.

Existen dos subtipos de GABA conocidos: GABA_A y GABA_B. Los receptores GABA_A son los guardianes de un canal de cloro: se encuentran alostéricamente modulados por receptores cercanos; la benzodiacepina es un receptor de este tipo. (Un segundo subtipo de receptor GABA, el receptor GABA_B no se encuentra modulado alostéricamente por las benzodiacepinas; este tipo de receptor de acción lenta no parece estar relacionado con la ansiedad (figura 15.3).)

Así, las benzodiacepinas no funcionan de manera directa sobre los receptores GABA, sino más bien modulan su operación (a través de una interacción alostérica): en otras palabras, la activación del receptor benzodiacepina tiene el poder de cambiar el funcionamiento de los receptores GABA cercanos. (Las interacciones alostéricas se discuten en el capítulo 12.)

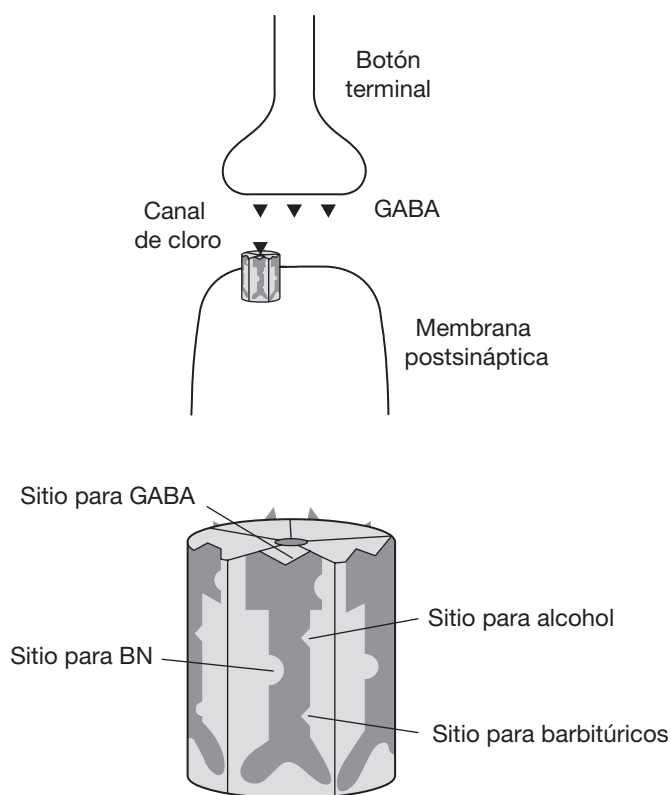


FIGURA 15.3

Complejo de receptores benzodiacepina-GABA_A. Los receptores GABA_A postsinápticos son los guardianes de un canal de cloro y se encuentran alostéricamente modulados por los receptores benzodiacepina (BN) cercanos. Así, los efectos ansiolíticos de la benzodiacepina están mediados por su acción sobre los receptores GABA. También se muestran los sitios alostéricos de otros ansiolíticos (p. ej., alcohol y barbitúricos) que comúnmente se utilizan para reducir la ansiedad.

En adición a las benzodiazepinas, otros químicos aumentan la neurotransmisión GABAérgica (p. ej., barbitúricos y alcohol, pero estos químicos interactúan con otros receptores que modulan los receptores GABA de manera alostérica). El complejo benzodiazepina-GABA se encuentra comúnmente en todo el cerebro (p. ej., cerebelo y médula espinal). Se piensa que sus efectos ansiolíticos operan en los sistemas del cerebro (p. ej., sistema septohipocámpico) implicados en la generación de ansiedad (véase el capítulo 17).

El hecho de que las benzodiazepinas actúan en receptores que ocurren de manera natural dentro del cerebro sugiere la hipótesis de que el cerebro tiene sus propias benzodiazepinas o “Valium endógeno”. Sin embargo, la identificación y caracterización del ligando de ocurrencia natural aún no están completas. Acordemente, se ha sugerido que las acciones reducidas de GABA, así como la acción reducida de los ligandos de las benzodiazepinas endógenas en el complejo receptor GABA-benzodiazepina pueden estar asociadas con variaciones normales en la emoción de la ansiedad.

El GABA y su modulación alostérica por medio de las benzodiazepinas parece estar implicado en el pánico (de hecho, el estudio de Shekhar et al., 2002, utilizó el bloqueo de receptores GABA_A para aumentar la liberación de NE). Una teoría es que la capacidad de las benzodiazepinas para modular el GABA se encuentra fuera de equilibrio. Ya que se sabe tan poco acerca de los ligandos para las benzodiazepinas, la mayoría de las investigaciones se han centrado en los receptores de las benzodiazepinas. Es posible que el cerebro produzca menos que la cantidad requerida del ligando endógeno (neurotransmisor de ocurrencia natural) y que, por tanto, tenga menos capacidad de disminuir la ansiedad por sí mismo al fracasar en la activación de la neurotransmisión inhibitoria del GABA. También es posible que el cerebro produzca un exceso de agonistas inversos ansiógenos (es decir, neuroquímicos que se enlazan con el receptor y lo inhiben de manera activa), lo que conduce a una falta de activación de receptores GABA y, así, al trastorno de pánico y ansiedad.



¿Es probable que exista un solo trastorno neuroquímico común a todos los padecimientos de ansiedad?

Psicofisiología

Se han realizado diversos estudios psicofisiológicos de diferentes tipos acerca de la ansiedad. En la presente sección, se resumen dos tipos de estudios: *a*) modulación afectiva del reflejo de sobresalto (véase el capítulo 9), y *b*) condicionamiento clásico de neurosis, por medio del uso de respuestas electrodérmicas y de frecuencia cardíaca (véanse los capítulos 7 y 9). En el caso de la modulación del reflejo de sobresalto, existe un interés teórico en sus procesos neurales; sin embargo, se utilizan las mediciones electrodérmicas y de frecuencia cardíaca como índices convenientes (indirectos) de la respuesta emocional.

Modulación afectiva del reflejo de sobresalto

La modulación afectiva del reflejo de sobresalto se ha utilizado ampliamente para estudiar los procesos emocionales en poblaciones normales y clínicas. En relación con estados clínicos de respuestas emocionales excesivas, disminuidas o distorsionadas, esta técnica proporciona las respuestas a un número de importantes preguntas de investigación, por ejemplo: ¿la ansiedad clínica se relaciona con una hipersensibilidad a estímulos aversivos y la depresión se relaciona con una hiposensibilidad a estímulos apetitivos? Esta técnica también permite la investigación de la posible interacción de las sensibilidades a los estímulos aversivos y apetitivos (véase Corr, 2002b) y responde a preguntas

tales como ¿la reactividad a los estímulos apetitivos depende de la sensibilidad a los estímulos aversivos? En un contexto clínico, se podría preguntar: ¿la mayor sensibilidad de un paciente clínicamente ansioso impide su reacción a los estímulos apetitivos y por tanto conducir, en individuos vulnerables, a un padecimiento depresivo ocasionado por niveles elevados de ansiedad? La modulación afectiva del reflejo de sobresalto es, por ende, una herramienta muy útil, objetiva y flexible para sondear las respuestas emocionales. Grillon y Baas (2003) señalan que:

La ausencia de una medición objetiva de la emoción ha sido un impedimento para la investigación psicofisiológica de la emoción y su aplicación a la psicopatología. El reflejo de sobresalto complementa de manera muy adecuada los informes verbales, mismos que son vulnerables a la percepción individual, a las características de la demanda y a la distorsión intencional (p. 1558).

Debido a la naturaleza objetiva del procedimiento del reflejo de sobresalto —es decir, los participantes no necesitan saber lo que se está midiendo para que la técnica sea efectiva— ha atraído considerable atención de investigaciones en años recientes. Otra característica poderosa de este procedimiento es que la modulación del sobresalto por medio de diferentes tipos de estímulos emocionales se observa con facilidad en animales tanto humanos como no humanos; en animales experimentales no humanos es posible conducir experimentos neurológicos más rigurosos y controlados que implican procedimientos cerebrales invasivos (véase el capítulo 11). En la actualidad se ha hecho un estudio amplio acerca de las bases farmacológicas, anatómicas y electrofisiológicas del circuito temor-sobresalto en cerebros no humanos (para una reseña, véase Walker, Toufexis y Davis, 2003) y mucho es lo que se sabe acerca de las bases cerebrales de las respuestas emocionales. Así, la modulación afectiva del sobresalto permite importantes descubrimientos acerca de los circuitos neurales implicados en el procesamiento afectivo en general, así como formas específicas de un procesamiento desordenado.

La evidencia anecdótica de una mayor reactividad de sobresalto en individuos temerosos/ansiosos proporcionó el ímpetu para el primer estudio de sobresalto potenciado por temor en las ratas (Brown, Kalish y Farber, 1951); Spence y Runquist informaron de una de las primeras demostraciones de un sobresalto exagerado en seres humanos (1958). En años recientes, ha habido una inundación de estudios en muestras humanas utilizando esta prometedora técnica psicofisiológica.

Como se describió en el capítulo 9, la modulación afectiva del reflejo de sobresalto es útil debido a que se sabe que el aumento de amplitud observado cuando el estímulo de sobresalto se presenta durante la observación de diapositivas desagradables, en comparación con diapositivas neutrales, está relacionado con temor/ansiedad;¹ un efecto conocido como sobresalto *potenciado por temor*. Cuando se presentan estímulos durante la observación de diapositivas agradables, existe una atenuación significativa del reflejo de sobresalto, un efecto conocido como sobresalto *atenuado por placer*. Esta técnica tiene amplias aplicaciones para la psicopatología y se ha utilizado para estudiar las respuestas emocionales en distintos padecimientos de ansiedad (para una reseña de esta literatura, véase Grillon y Baas, 2003).

Fobia

Hamm y colaboradores (1997) compararon un grupo con fobias específicas (ya fuera a animales o con temores a la mutilación/sangre) con un grupo control no fóbico. Se presentaron estímulos acústicos de sobresalto durante la presentación de diapositivas agradables, desagradables y neutrales, así como de la presentación de diapositivas de los objetos específicos temidos por el grupo fóbico. Ambos grupos mostraron el patrón

de modulación del afecto: las diapositivas agradables atenuaron el reflejo de sobresalto, las desagradables lo potenciaron, ambas en comparación con las diapositivas neutrales (control), y, además, los grupos fóbicos mostraron una potenciación significativa del sobresalto ante las diapositivas que mostraban sus objetos fóbicos específicos.

TEPT

En el caso del TEPT se notó que uno de los signos era un aumento en el sobresalto (Orr y Roth, 2000), pero este signo se basa únicamente en la observación clínica de la conducta de los pacientes. Ahora se ha llevado a cabo un número de estudios de sobresalto con adultos y niños con TEPT para someter a prueba esta observación en forma experimental. No obstante, los datos son dispares: si se observa el reflejo básico de sobresalto (es decir, sobresalto ante el estímulo sin manipulación de la emoción), algunos estudios muestran ya sea falta de exageración en el sobresalto o, incluso, un sobresalto reducido (Lang *et al.*, 1992). No obstante, en un metaanálisis de esta literatura,² Metzger y colaboradores (1999) concluyeron que, a pesar de que no todos los estudios encontraron resultados estadísticamente significativos, en la generalidad de los estudios se sustenta un sobresalto exagerado.

Se han encontrado resultados más consistentes en el caso del sobresalto afectivamente *modulado*. Grillon y Morgan (1996) sometieron a prueba a veteranos de Vietnam con un diagnóstico de TEPT tanto con (condición de amenaza) como sin (condición segura) factores estresantes experimentales. El sobresalto de línea base no difirió entre los grupos de veteranos con TEPT, en comparación con grupos de soldados de combate y controles normales; no obstante, en la condición amenazante (es decir, la amenaza de choque eléctrico), el sobresalto se vio potenciado (es decir, sobresalto potenciado por temor), pero este sobresalto potenciado por temor no difirió entre los grupos; aun así, la magnitud general del sobresalto fue mayor en pacientes con TEPT, indicando un cambio en relación con el sobresalto de línea base. Estos datos sugieren que los pacientes con TEPT generalizan la percepción de amenazas aun a la condición segura (de no choque), lo que podría ser una importante característica de su presentación clínica.

Depresión vs. ansiedad

En relación con el trastorno de depresión mayor, Allen, Trinder y Brennan (1999) examinaron la modulación afectiva del sobresalto en pacientes equiparados con un grupo control. Informaron que, a pesar de que ambos grupos dieron calificaciones similares de agrado/desagrado por diapositivas agradables, desagradables y neutrales, sus patrones de reacciones de sobresalto fueron considerablemente distintas: en contraposición a la respuesta habitual de placer-atenuación, los pacientes gravemente deprimidos mostraron un sobresalto *potenciado* durante la presentación de diapositivas placenteras, lo que indica la fascinante idea de que es posible que los pacientes deprimidos respondan a las diapositivas placenteras como si fuesen aversivas, posiblemente porque tales estímulos se ven como señales de no recompensas frustrantes.

Psicópatas hipoansiosos

Se ha observado un patrón opuesto de efectos en criminales diagnosticados con personalidad psicopática³ —estos individuos son emocionalmente fríos, poco empáticos, insensibles, manipuladores y tienen una falta de consideración por los demás (véase Cooke y Michie, 2001)—. Patrick, Bradley y Lang (1993) estudiaron su patrón de modulación afectiva. Los prisioneros con bajos niveles de psicopatía tienen un patrón afectivo similar al de estudiantes universitarios; pero, en el caso de criminales con niveles elevados

de psicopatía, se presentó una reducción en la reacción de sobresalto ante *ambos* tipos de diapositivas, agradables y desagradables (en comparación con diapositivas neutras), lo que indica que los criminales psicopáticos procesaban las imágenes desagradables como si fuesen agradables. Aunque la interpretación precisa de estos datos es problemática —el experimentar las diapositivas desagradables como si fuesen apetitivas es sólo una de las posibles explicaciones de los datos— sí parecen mostrar que, por la razón que sea, los individuos psicopáticos procesan los estímulos emocionales de manera diferente de los individuos no psicopáticos (sean delincuentes o estudiantes). De interés teórico se encuentra el hecho de que, de los dos factores generales que constituyen el factor de la psicopatía, sólo el *desapego emocional* (no la *conducta antisocial*) se relacionó con un procesamiento emocional disfuncional, lo cual confirma que la psicopatía es más que sólo conducta antisocial y que refleja las deficiencias fundamentales en el procesamiento de información (p. ej., carencia de planeación, fracaso en el aprendizaje a partir de experiencias negativas, y deficiencias en la experimentación de emociones apropiadas).

Sesgo de atribución

Como ilustración de la flexibilidad y sutileza de la modulación afectiva de la técnica de sobresalto, considere el experimento realizado por Lawson, MacLeod y Hammond (2002). A fin de evaluar si los pacientes deprimidos exhiben un sesgo de atribución negativa —es decir, que dan atribuciones negativas a estímulos ambiguos— primero se mostró que se presentaba un sobresalto potenciado ante la interpretación emocional de estímulos ambiguos (se presentaban estímulos durante la exposición de imágenes señalizadas por un elemento emocional) y después se demostró que los individuos sanos con altas puntuaciones en un cuestionario de depresión (es decir, el Inventario de Depresión de Beck, BDI) tenían una tendencia elevada a imponer interpretaciones negativas sobre la información ambigua. Este tipo de hallazgo sugiere que el sesgo de atribución negativa puede ser un rasgo de la depresión y no sencillamente un resultado (es decir, estado) de estar deprimido (véase el capítulo 14).

Aplicaciones del reflejo de sobresalto

Una de las principales fortalezas de la modulación afectiva del procedimiento del sobresalto es que permite comparaciones entre especies (donde es evidente que las calificaciones por autoinforme no son posibles). El tipo de investigación posible sólo con animales no humanos es fundamental para la construcción de una neurociencia básica de la emoción. La comprobación de hipótesis posiblemente derivadas de la clínica humana en animales no humanos para después retornarlas a dicha clínica es una manera poderosa de desarrollar tratamientos eficaces para los trastornos clínicos. El sobresalto modulado también se puede utilizar en voluntarios no clínicos, en quienes se puede atender un rango de preguntas de investigación, incluyendo los factores de vulnerabilidad que se encuentran en la población general (p. ej., sobresalto potenciado por temor en individuos que obtienen puntuaciones elevadas en medidas de personalidad de ansiedad, por ejemplo, evitación de riesgos; Corr *et al.*, 1995). Además, el estudio de muestras no clínicas (de alto riesgo) puede superar algunos de los problemas que se encuentran en los estudios clínicos: es frecuente que los pacientes se presenten con una mezcla compleja de síntomas y no es claro si dichos síntomas son esenciales para la base causal primaria del trastorno o un producto de la fisiopatología continua (progresión de la enfermedad) o los efectos de la medicación (o efectos relacionados con otras enfermedades, p. ej., infecciones). Así, el estudio de muestras sanas no clínicas (donde pueden examinarse los factores de riesgo) y de animales no humanos (donde se posibilitan ciertas formas de neurociencia básica; p. ej., lesiones cerebrales experimentales), conducidos a la par

con los estudios clínicos, proporcionan un medio poderoso para comprender la compleja naturaleza de los trastornos afectivos. En el siguiente capítulo se analiza otro ejemplo de estrategia de alto riesgo, en esta ocasión relacionada con la esquizofrenia.

Endofenotipos

La complejidad de la mayoría de los trastornos representa un desafío en cuanto a los intentos por comprender sus bases causales. Los rasgos que subyacen a los trastornos clínicos se denominan *endofenotipos* (Gottesman y Shields, 1967, 1972),⁴ y se han aplicado a la mayoría de los trastornos psiquiátricos. Esta idea se remonta a Wilhelm Johannsen, quien informó, a partir de su trabajo con líneas de frijoles autofertilizados, que el fenotipo es un indicador imperfecto del genotipo y que el mismo genotipo puede dar lugar a diferentes fenotipos; así también, que un mismo fenotipo puede surgir a partir de diversos genotipos (véase Gottesman y Gould, 2003). Así, no se puede asumir que un fenotipo único (sea el color de los frijoles o un padecimiento psiquiátrico) tiene el mismo genotipo o que fenotipos diferentes deben tener genotipos distintos. Esta realidad genética representa un problema para el diagnóstico y etiología de las enfermedades psiquiátricas. El enfoque del endofenotipo trata de rodear este problema ya que sólo en el caso de enfermedades con un patrón mendeliano clásico de herencia es que el genotipo es indicativo del fenotipo; sin embargo, la mayoría de los padecimientos psiquiátricos son poligénicos.

El enfoque del endofenotipo argumenta a favor de buscar las disposiciones básicas subyacentes y los sistemas neurales disfuncionales implicados en el trastorno —en el caso de la esquizofrenia, las disfunciones en movimientos oculares se han estudiado ampliamente— en lugar de enfocarse exclusivamente en las características superficiales de signos y síntomas (véase el capítulo 17). Gottesman y Shields (1967) describieron los endofenotipos como fenotipos internos (en ocasiones denominados “fenotipos intermedios”, “marcadores biológicos” o “rasgos de vulnerabilidad”) capaces de ser descubiertos sólo a través de “pruebas bioquímicas o análisis microscópicos”, no observables al ojo desnudo. Existe la posibilidad de que las presiones evolutivas actúen sobre estos fenotipos intermedios. Los procedimientos psicofisiológicos representan un papel fundamental en la medición de estos endofenotipos y, por tanto, realizan una contribución fundamental a nuestra comprensión de la etiología y fisiopatología de los trastornos psiquiátricos; de hecho, los endofenotipos pueden analizarse con medios neurofisiológicos, bioquímicos, endocrinológicos, neuroanatómicos, cognoscitivos y neuropsicológicos. Por ejemplo, en relación con la compleja naturaleza (exo)fenotípica del TEPT, se ha sugerido la siguiente estrategia:

Una manera de sobrellevar estos problemas es realizar un análisis genético de los rasgos *asociados* con el TEPT, más que el TEPT mismo, un enfoque que ha resultado útil para otras enfermedades con modos complejos de herencia. La función alterada del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal, los indicadores fisiológicos de excitación elevada y el aumento de la respuesta acústica de sobresalto son, todos, rasgos potenciales asociados con el TEPT que podrían ser susceptibles al análisis genético (Radant *et al.*, 2001, p. 203; cursivas añadidas).

Condicionamiento clásico

El condicionamiento y los procesos de aprendizaje han representado un papel importante en la comprensión de la etiología y tratamiento de muchos de los padecimientos de



¿Qué ha revelado la técnica de modulación afectiva del sobresalto en cuanto a las diferencias entre los trastornos de ansiedad?



¿Qué ventajas tiene el “enfoque del endofenotipo” sobre los enfoques convencionales en síntomas?

ansiedad. La *terapia cognitivo-conductual*, que ahora se utiliza para muchas formas de trastornos neuróticos (en especial para la depresión), tiene sus raíces teóricas en los principios conductuales que se basan en las teorías del condicionamiento, principalmente del condicionamiento clásico e instrumental.

Se han utilizado estudios de condicionamiento en investigaciones de alto riesgo para identificar los factores de riesgo premórbidos implicados en la vulnerabilidad a trastornos. Por ejemplo, niños en riesgo de posteriores trastornos de ansiedad, seguidos durante un periodo de 8 años, se caracterizaban por: *a*) elevación del reflejo de sobresalto; *b*) aumento en la reactividad autonómica al estrés, y *c*) deficiencias en el aprendizaje asociativo (Merikangas *et al.*, 1999).

La teoría de condicionamiento clásico de los estados neuróticos es que hay estímulos condicionados (EC; estímulos inicialmente neutrales) que se asocian con estímulos incondicionados aversivos (EI) y que la respuesta ansiosa es una respuesta (emocional) condicionada (RC; véase el capítulo 7). En los casos en que el EI no ha sido particularmente traumático, por lo general se asume que las diferencias individuales en la facilidad con las que algunas personas desarrollan la RC son las que explican la manifestación clínica. También se asume que ocurre un proceso de generalización de modo que aquellos estímulos similares al EC original adquieren el poder de evocar una RC; aquí también se pueden observar diferencias individuales (Gray, 1975).

Sin embargo, existe una sorprendente carencia de apoyo *directo* para esta teoría de condicionamiento y los procesos de condicionamiento implicados en la ansiedad parecen ser complejos. Por ejemplo, es posible que exista un importante proceso de *incubación* que funciona: *a*) para *evitar* la extinción del EC no reforzado, y *b*) para *aumentar* la fortaleza de la RC (en un contexto de falta de reforzamiento, en el que se esperaría observar una extinción). Además, una vez que se ha establecido un EC aversivo, se asume que, en el caso de muchos padecimientos clínicos (p. ej., agorafobia), ocurre un condicionamiento instrumental: la evitación del estímulo temido conduce al condicionamiento de una respuesta instrumental (de evitación). Esto se conoce como teoría de dos procesos de la neurosis (véase el capítulo 7).

Fobia social

En un estudio de condicionamiento clásico con pacientes con fobia social, se utilizaron caras neutrales como el EC y un olor aversivo como EI (Hermann *et al.*, 2002). Se condicionó tanto al grupo de fobia social como al grupo control: es decir, ambos mostraron una RC (medida a través de reacciones subjetivas y fisiológicas) a las caras (EC+) asociadas con el EI, en comparación con las caras (EC-) no apareadas con el EI. (De manera típica se evalúan las RC en la parte de extinción del experimento, donde sólo se presenta el EC; así, la respuesta no puede ser incondicionada al EI.) Aunque los fóbicos sociales no mostraron una mayor susceptibilidad al condicionamiento, sí mostraron una mayor expectativa del EI —en especial en el caso de las caras EC— que nunca se asociaron con el EI, así como también mostraron una demora en la extinción de su RC.

Este estudio demuestra que, mediante el uso de un procedimiento relativamente sencillo de condicionamiento clásico, se puede obtener un esclarecimiento acerca de los factores involucrados en el desarrollo de las fobias sociales: este estudio también mostró que los fóbicos sociales generalizan las asociaciones aversivas con los estímulos (en este caso, caras) neutrales (de no reforzamiento) y que una vez que se forma esta asociación espuria, la respuesta se extingue lentamente. Estos hallazgos tienen sentido cuando se ven a la luz de la naturaleza de la fobia social. Usted y yo le tememos a algunos estímulos y eventos, pero la mayoría de nosotros no generalizamos este temor a todos los demás eventos relacionados; en contraste, los fóbicos sociales parecen tener un aprendizaje aso-

ciativo distorsionado que sí vincula estos eventos no relacionados y, por tanto, establece una cantidad considerable de temor y ansiedad ante los estímulos y eventos sociales que para la mayoría de nosotros no producirían más que una reacción emocional de lo más leve. El tipo de conocimiento obtenido por medio de este procedimiento de condicionamiento clásico no se podría obtener mediante otros enfoques de investigación.

Predictibilidad EC-EI

Como se describió en el capítulo 7, el condicionamiento implica el aprendizaje de las regularidades del ambiente, lo que permite un modelamiento del ambiente y, por tanto, su predicción y control. En este contexto es interesante que una deficiencia en el aprendizaje asociativo conduce a un aumento de los síntomas de ansiedad: la impredecibilidad es la esencia de la ansiedad. Grillon (2002) llevó a cabo un procedimiento de condicionamiento diferencial en el que un EC(+) predecía el EI de choque, mientras que el otro EC(-) no se apareaba con el EI de choque. Las RC se midieron a través de sobresalto potenciado por temor (una mayor reacción de sobresalto ante el EC+ que ante el EC-), conductancia de la piel y evitación conductual (es decir, no regresar para una segunda sesión de prueba). Aquellos individuos que no se percataron de la contingencia EC-EI no exhibieron el condicionamiento diferencial; esto sólo se observó en los individuos conscientes. Es importante señalar que los individuos que no se percataron y que no se condicionaron mostraron mayores señales de ansiedad y una mayor evitación de la segunda sesión (no obstante, es posible generar otras explicaciones para esta asociación además de una falta de control).

Conciencia activa

El papel de la conciencia activa en el condicionamiento ha ocasionado polémica durante varios años. Algunos estudios indican que la conciencia es necesaria (p. ej., Grillon, 2002; véase antes) y a menudo se ha interpretado esta observación como demostrativa de la importancia de los factores cognoscitivos dentro del condicionamiento. Sin embargo, otro tipo de evidencia parece mostrar que la conciencia no es importante en el condicionamiento.

Se han utilizado paradigmas pavlovianos de condicionamiento, con un enmascaramiento hacia atrás del EC, para examinar el condicionamiento preatencional en varios grupos con ansiedad. En estos experimentos, se presenta el EC y (aproximadamente) 30 ms después que se superpone una segunda imagen sobre el EC: esta segunda imagen sobrescribe la imagen del EC en la memoria a corto plazo e imposibilita un procesamiento posterior (se llevan a cabo experimentos psicofísicos⁵ antes del estudio de condicionamiento para garantizar que el enmascaramiento hacia atrás haya evitado que el EC ingresara a la conciencia activa). Ciertas imágenes (EC+) se aparean con un EI (choque eléctrico), mientras que otras imágenes (EC-) no se aparean. Se utilizan imágenes relevantes para el temor (RT; arañas y serpientes) e irrelevantes para el temor (IT; flores y hongos) como EC (la mitad de cada tipo se refuerza mediante el EI) —este tipo de diseño se muestra en el cuadro 15.1—.

Cuadro 15.1 Experimento con enmascaramiento hacia atrás del EC

	EI apareado	EI no apareado
RT	CS+	CS-
IT	CS+	CS-

Disposición

Ohman y Soares (1993) condicionaron a seres humanos a EC de imágenes (no enmascaradas) de arañas y serpientes, y después volvieron a presentar estos EC con imágenes durante ensayos de extinción (no reforzados), pero en esta ocasión los enmascararon (es decir, los presentaron por debajo del umbral de la conciencia). Los datos revelaron una intensificación de la respuesta a las imágenes EC+ enmascaradas asociadas con choques en comparación con imágenes EC- enmascaradas no asociadas con choques, pero únicamente cuando eran relevantes para el temor (arañas o serpientes). Tales datos señalan un procesamiento preferencial preatencional de estímulos relevantes para el temor, incluso cuando no se perciben (aparentemente)⁶ de manera consciente. Se han obtenido resultados similares con caras enojadas (relevantes para el temor) y felices (irrelevantes para el temor), enmascaradas hacia atrás con caras neutrales: las RC a las caras enojadas relevantes para el temor sobrevivieron el enmascaramiento hacia atrás durante la extinción (Esteves *et al.*, 1994). Wong, Shevrin y Williams (1994) duplicaron estos hallazgos y también informaron de datos de EEG relacionados con la aparición del EC+, que produjo un potencial negativo lento que se piensa se relaciona con la expectativa de un segundo estímulo motivacionalmente relevante.

Ohman y Soares (1998) encontraron un condicionamiento pavloviano diferencial a EC de imágenes enmascaradas de arañas y serpientes, pero no de flores y hongos, durante la adquisición. Los datos muestran que los participantes no necesitan estar conscientes del EC para que se presente el condicionamiento; tales hallazgos se oponen a la teoría de que el condicionamiento sucede *únicamente cuando* existe una conciencia activa de la contingencia entre el EC y el EI. Esteves y colaboradores (1994) utilizaron caras felices o enojadas como EC y estímulos neutrales como máscaras durante la adquisición o, de nuevo, se presentó un condicionamiento diferencial (pero sólo ante los EC “dispuestos” de caras enojadas) en ausencia de una conciencia activa.

Así, hay cierta evidencia que sustenta la hipótesis de la disposición al temor (véase el capítulo 7), que argumenta que ciertos tipos de estímulos evolutivamente importantes (p. ej., arañas/serpientes) cuentan con una disposición biológica para evocar poderosas reacciones fisiológicas y, por tanto, para entrar en rápida asociación con otros estímulos. Sin embargo, la teoría tradicional de condicionamiento, aún refinada mediante la hipótesis de la disposición, sigue sin poder explicar la “paradoja neurótica” con facilidad (véase Eysenck, 1979): la ansiedad clínica no sigue la vía habitual de extinción que, según la teoría pavloviana clásica (véase el capítulo 7), debería ocurrir después de la eliminación del EI aversivo. A menudo se ha afirmado que los estados emocionales condicionados se mantienen a través de una evitación instrumental del objeto temido; y que, por este medio, el EC no recibe una adecuada presentación de EC por que, por sí solo apoyaría el proceso de extinción. Esta teoría en sí es bastante inadecuada para explicar: *a*) el mantenimiento continuo de las respuestas emocionales condicionadas, y *b*) el hecho de su incremento sin reforzamiento posterior. Así, no hay ninguna “paradoja neurótica” que resolver.

La “paradoja neurótica”: incubación

Eysenck (1968, 1979, 1985) propuso un interesante modelo de incubación de la neurosis a fin de explicar esta paradoja. Además de la falta de extinción, Eysenck argumentaba que existían tres condiciones que promueven la incubación (es decir, el *aumento* en la fuerza de la RC en ensayos no reforzados): *a*) un EI intenso; *b*) estímulos dispuestos (p. ej., arañas/serpientes), y *c*) exposición corta durante la extinción. En esta compleja teoría, Eysenck argumentaba que el tipo de condicionamiento clásico que sucede durante

el condicionamiento de una neurosis es diferente de aquel en los típicos experimentos de condicionamiento clásico, en especial del tipo utilizado por Pavlov. Primero, un condicionamiento EC-EI produce una RC nociva (p. ej., temor) y este estado inducido por el EC tiene propiedades fisiológicas similares al estado original inducido por el EI; por tanto, al presentarse el EC y al evocarse la RC (aún en ausencia del EI aversivo), la RC representa un estado fisiológico comparable con el EI original. Por medio de este proceso, la presentación del EC por sí solo (en la extinción experimental) no se experimenta psicológicamente como el EC por sí solo, sino más bien como el EC junto con una reacción fisiológicamente aversiva (RC) que tiene las propiedades reforzadoras del EI aversivo original. Acordemente, el EC por sí solo tiene el poder de reforzar (es decir, fortalecer) el EC. Por medio de este proceso, la presentación del EC por sí solo puede funcionar para incrementar (o incubar) las reacciones emocionales. (Para una discusión acerca de la teoría de la incubación, véase los comentarios académicos en Eysenck, 1979.)

Aún no se ha examinado por completo la validez de la teoría de la incubación. Hay evidencia de que los estímulos relevantes para el miedo intensifican la adquisición de las respuestas clásicamente condicionadas; y también existe una adecuada sustentación de que los EI de mayor intensidad (p. ej., choques eléctricos o ruidos) también enriquecen la adquisición; no obstante, existe poca evidencia de que la duración del EC presentado por sí solo durante la extinción mantenga o aumente las RC emocionales.

En relación con la paradoja neurótica y el condicionamiento en general, resulta muy sorprendente que los factores temporales (de tiempo) rara vez se manipulen de manera sistemática. La mayoría de los estudios de condicionamiento clásico miden la conducta dentro de periodos muy limitados (de 1 a 2 horas). Las reacciones emocionales condicionadas dentro del mundo real se desarrollan con el tiempo y sería poco sorprendente que no hubiera importantes características temporales en el desarrollo de las respuestas emocionales condicionadas patológicas. Existe evidencia de que las demoras temporales y el sueño tienen efectos significativos sobre la memoria y el aprendizaje (p. ej., Walker, 2005).

La “paradoja neurótica”: mediación cognoscitiva

Una importante perspectiva teórica alternativa que intenta explicar la paradoja neurótica enfatiza la mediación cognoscitiva de las relaciones EC-EI. Según este punto de vista, son las evaluaciones y las expectativas las que fortalecen las reacciones emocionales ante los EC, no un proceso automático de asociación entre estímulos. Esta teoría puede explicar la paradoja neurótica: la extinción se retrasa a causa del ensayo encubierto de estímulos aversivos, que sirve para mantener, e incluso fortalecer, su asociación.

En apoyo a esta perspectiva cognoscitiva, Davey (1995, 1997) propuso que la respuesta fóbica se relaciona con un sesgo hacia la expectativa de resultados aversivos después de los encuentros con el estímulo fóbico que, en términos de condicionamiento, se puede describir como un sesgo hacia la expectativa de un estímulo incondicionado aversivo (EI) después de un estímulo condicionado fóbico (EC). Las explicaciones que el condicionamiento contemporáneo da de las fobias específicas consideran que estas asociaciones selectivas son un sesgo en la expectativa del EI e hipotetizan que este tipo de sobreestimación puede subyacer el desarrollo y mantenimiento de las fobias. Esta expectativa creada cognoscitivamente es un poco como la diferencia en la facilidad de condicionamiento con EC dispuestos y no dispuestos: de manera subjetiva, los individuos con este sesgo hacia la expectativa experimentan el EI como más aversivo y de mayor intensidad (por lo general, los estímulos de mayor intensidad conducen a efectos de condicionamiento más poderosos).

Hipótesis de la evitación de enfermedades

Además del sesgo hacia la expectativa, existen otros procesos que parecen contribuir a las reacciones de temor. Tome el caso de las fobias a los animales, que se encuentran entre las más comunes de todas las fobias. Evidentemente, es sensato temer a animales tales como serpientes, arañas y depredadores grandes, ya que son potencialmente peligrosos; pero no es tan clara la razón por la que muchas personas les temen a ciertos invertebrados, tales como cucarachas, caracoles, etc. A fin de dar cuenta de esta observación, Matchett y Davey (1991) propusieron el *modelo de evitación de enfermedades*, que predice que los temores comunes a los animales se encuentran mediados por dos tipos de asociaciones selectivas: *a*) un sesgo hacia esperar consecuencias físicamente dañinas asociadas con animales depredadores (p. ej., tigres, cocodrilos, tiburones), de manera consistente con los modelos tradicionales de temores específicos que suponen que la respuesta fóbica está motivada por un temor al daño físico, y *b*) un sesgo hacia la expectativa de repugnancia o de consecuencias relevantes para la enfermedad (p. ej., babosas, cucarachas, ratas). En una prueba del modelo de evitación de enfermedades, Davey, Cavanagh y Lamb (2003) compararon las expectativas del EI evocadas por: *a*) grandes depredadores; *b*) pequeños depredadores, y *c*) animales no peligrosos. Utilizando un “procedimiento de condicionamiento de pensamientos”, se pidió a los participantes experimentales que estimaran la probabilidad de que imágenes de grandes depredadores (p. ej., tigres, tiburones, cocodrilos), pequeños depredadores (p. ej., arañas, babosas, cucarachas, ratas) y de animales no peligrosos (irrelevantes para el temor; p. ej., gatitos, conejos) estuvieran seguidas de *a*) un EI de choque eléctrico (consecuencia dolorosa) o *b*) un EI de una bebida que induciría náuseas (consecuencia relevante para la repugnancia), en un experimento hipotético de condicionamiento clásico. Los resultados indicaron que los grandes depredadores se asociaban de manera selectiva con el EI doloroso, mientras que los pequeños depredadores se asociaban de manera selectiva con el EI relevante para la repugnancia (los animales no peligrosos no se asociaron de manera importante con ninguna clase de EI). Los autores concluyeron que estos hallazgos proporcionan evidencia a favor de un posible mecanismo asociativo mediante el cual los cambios en niveles no específicos de sensibilidad a la repugnancia pueden afectar de manera directa el temor a los pequeños depredadores. Lo importante acerca de estos datos es que indican que las personas tienen expectativas acerca de los estímulos innatos, mismas que funcionan para intensificar su prominencia y facilidad de asociación, en especial con los EI.



PREGÚNTESE

¿Las técnicas psicofisiológicas ofrecen la mejor manera de realizar la comprobación experimental de las hipótesis relacionadas con la ansiedad?

Modelos cognoscitivos de la ansiedad

La sección anterior presentó las explicaciones cognoscitivas de la ansiedad y la forma en que éstas pueden ayudar a explicar algunos de los problemas que se encuentran dentro de los modelos tradicionales de condicionamiento clásico. La presente sección resume el modelo de Wells y Matthews (1994) —el modelo de Función Ejecutiva Autorreguladora (S-REF)— que intenta describir los procesos cognoscitivos de las reacciones neuróticas. Este modelo da una idea de los tipos de conceptos y procesos utilizados en esta perspectiva teórica.

La mente se ve como un sistema cibernético que intenta obtener metas personales en un ambiente incierto; este enfoque se basa en la idea de la autorregulación de las emociones (Carver y Scheier, 1998). El estado deseado del mundo se compara con el estado real del mundo, iniciando procesos compensatorios diseñados para reducir esta diferencia. La estimación cognoscitiva evalúa ambos estados del mundo y los mecanismos compensatorios representan mecanismos de afrontamiento. Los factores de personalidad que

predisponen a las personas a la neurosis (es decir, neuroticismo; véase el capítulo 17) se distribuyen a lo largo de una multiplicidad de procesos; estos procesos en conjunto forman una “arquitectura cognoscitiva” (Matthews, Deary y Whiteman, 2003). Los componentes separados y sus interacciones se muestran en la figura 15.4.

El *autoconocimiento* tiene que ver con el contenido de los autoconceptos, lo cual incluye formas de conocimiento declarativas y procedimentales (véase el capítulo 7) —tal conocimiento se refiere a planes y habilidades para lidiar con retos. Este conocimiento puede alistar al individuo ansioso para lidiar con las amenazas de manera característica (p. ej., evitación rápida). Como se señaló antes, los individuos ansiosos tienen creencias propias abiertamente negativas y tienden a reaccionar exageradamente ante los estímulos aversivos.

Los *procesos cognoscitivos de estrés* se refieren a los procesos que se encuentran al servicio de los intentos por comprender y manejar eventos estresantes, lo que implica un procesamiento atencional controlado que requiere un esfuerzo cognoscitivo. Estimación de estímulos —la estimación *secundaria* implica comprender la importancia de los

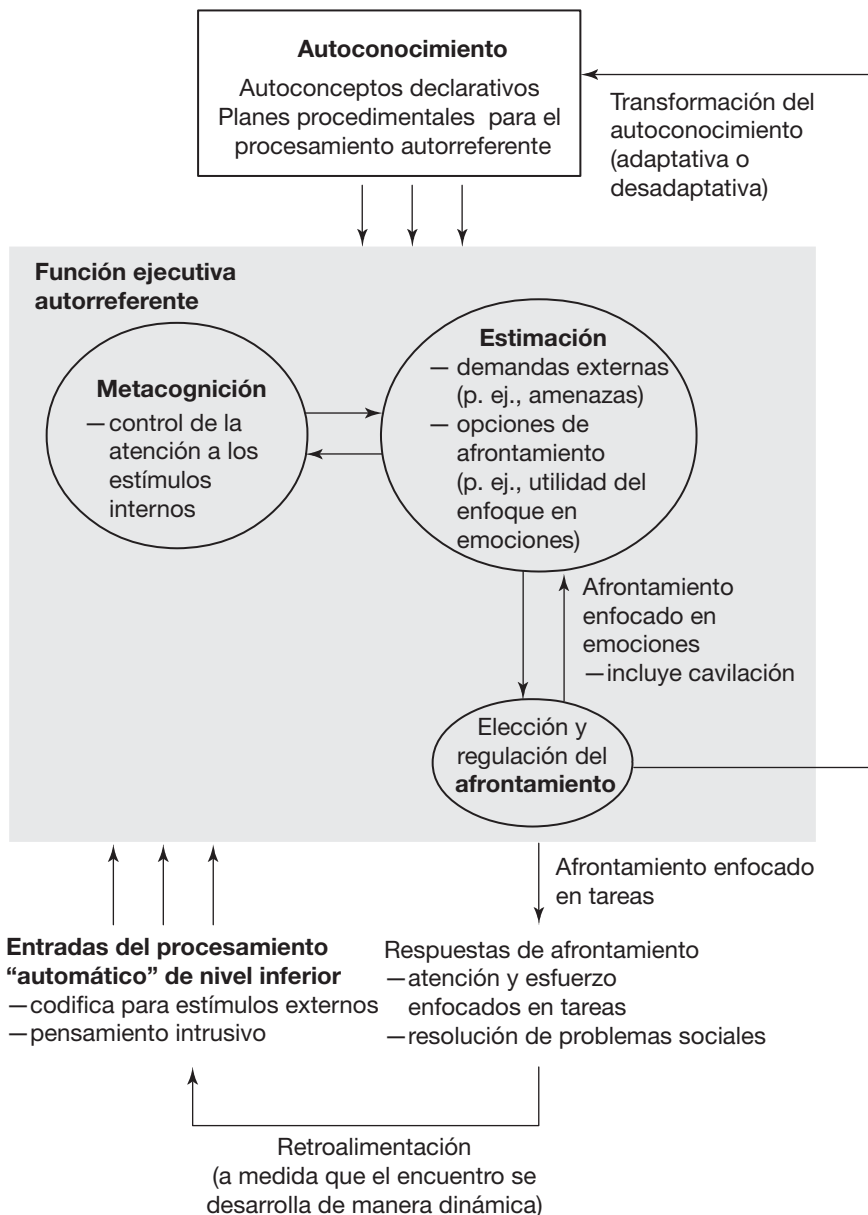


FIGURA 15.4

Modelo S-REF de Wells y Matthews (1994). (Tomado de Matthews, Deary y Whiteman, 2003; utilizado con autorización.)

estímulos desde el punto de vista del individuo— y el afrontamiento —las maneras características de lidiar con situaciones específicas— son dos de los procesos principales. También considerada como importante es la *metacognición* —en términos generales, pensar acerca del pensar— que parece encontrarse distorsionada en los individuos ansiosos: es decir, tienden a ocuparse más de sus propios pensamientos y sentimientos y, como resultado, es frecuente que se sientan preocupados (p. ej., se puede observar una *metapreocupación* en pacientes con TAG, quienes se preocupan de que sus propias preocupaciones son difíciles de controlar).

Los *procesos de nivel inferior* son más automáticos y dependen menos de los procesos esforzados controlados; estos procesos tienden a detonarse cuando se enfrentan a estímulos amenazantes. El neuroticismo en general y la ansiedad en particular parecen estar relacionados con estos procesos de nivel inferior, así como con los procesos de autoconocimiento y las estrategias conscientes.

El modelo S-REF intenta explicar el neuroticismo y la ansiedad de la siguiente manera; el procesamiento de nivel inferior de los estímulos externos o de los pensamientos internos dispara una ideación intrusiva que le indica amenaza al individuo; esta amenaza percibida conduce a intentos de autorregulación (p. ej., minimizar la amenaza): el sistema ejecutivo lleva a cabo estos intentos mediante la evaluación de la amenaza y la selección de una estrategia de afrontamiento. Estos esfuerzos de afrontamiento pueden estar *enfocados en emociones* (dirigidos hacia pensamientos y sentimientos) o *enfocados en problemas* (dirigidos a conductas que alteran la realidad externa). Cuando el afrontamiento resulta exitoso, el sistema ejecutivo detiene su procesamiento.

En el caso de la ansiedad, las cogniciones disfuncionales tienden a *propagarse*: las estimaciones de amenaza y las estrategias inadecuadas de afrontamiento conducen a una percepción intensificada de la amenaza, iniciando un círculo vicioso que sirve para mantener e incluso “incubar” la emoción. La cavilación se considera como forma de afrontamiento enfocada en emociones que sólo conduce a representaciones más elaboradas de los autoconceptos negativos, haciendo que la información autorreferente negativa sea más accesible. Dentro del modelo S-REF, el neuroticismo se considera como propiedad general del sistema.

Explicaciones biológicas y cognoscitivas

Las explicaciones cognoscitivas de la depresión y la ansiedad han tendido a reemplazar, o complementar, las teorías más tradicionales formuladas en términos puramente conductuales (es decir, de estímulos y respuestas).⁷ Por ejemplo, la teoría original de Seligman acerca de la indefensión aprendida, que argumenta que los animales, incluidos los seres humanos, aprenden de manera instrumental que los eventos aversivos externos incontrolables se encuentran más allá de su control conductual y por tanto “se rinden” (expresada como depresión) ha dado paso a una teoría cognoscitiva del estilo de atribución, que consiste en explicaciones (accesibles a la conciencia) que se dan a los eventos positivos y negativos (Abramson, Seligman y Teasdale, 1978; también véase el capítulo 14, antes). Tareas tomadas de la corriente principal de la psicología cognoscitiva (como la tarea Stroop emocional) también se han utilizado ampliamente en el estudio de los procesos cognoscitivos desordenados en la depresión y la ansiedad. Estas investigaciones han resultado de utilidad en la identificación de una serie de sesgos perceptuales, de procesamiento y de memoria.

Primero, los individuos con síntomas depresivos tienden a mostrar un déficit en memoria explícita para materiales con valencias positivas; les es difícil recuperar recuerdos felices. En ocasiones también muestran un sesgo a favor de la rememoración de ma-

teriales de autorreferencia negativa —sin embargo, pocos estudios muestran un sesgo dentro de la memoria implícita—, es decir, la memoria asociativa automática, medida a través de tareas tales como compleción de radicales (véase el capítulo 8). Segundo, los individuos con síntomas de ansiedad no muestran un sesgo de memoria explícita para materiales relacionados con amenazas (aunque es posible que el trastorno de pánico sea único en este respecto); pero sí existe evidencia de un sesgo en memoria implícita (McNally, 1995), así como un sesgo atencional para materiales relacionados con amenazas (Musa *et al.*, 2003).

El modelo S-REF, resumido antes, ilustra el poder de los modelos formulados en términos de procesos comunes en psicología cognoscitiva para capturar algunos de los principales aspectos del pensamiento, afrontamiento y conducta neuróticos. Lo que resulta importante de tales modelos es su capacidad de *predecir* resultados experimentales en lugar de simplemente *describir* lo que se observa en los trastornos clínicos. En este sentido, el modelo S-REF es económico al reducir la variedad de síntomas clínicos observados a un conjunto bien delineado de procesos funcionales (cognoscitivos), lo cual tiene implicaciones importantes para la comprensión de la etiología, mantenimiento y tratamiento de tales trastornos (véase Matthews, Deary y Whiteman, 2003).

Los modelos biológicos tienden a enfocarse en las *razones* por las que los procesos cognoscitivos se encuentran distorsionados en los padecimientos clínicos; por ejemplo, ¿por qué es que los individuos ansiosos son más sensibles al castigo que los individuos no ansiosos (Corr, Pickering y Gray, 1997)? Esta pregunta de *por qué* implica una base evolutiva, así como un enfoque en los sistemas cerebrales que median los procesos conductuales básicos del acercamiento a los estímulos apetitivos y evitación de estímulos aversivos (véase el capítulo 17). La pregunta de *por qué* y los tipos de preguntas de investigación que intenta responder son compatibles con los modelos computacionales de la estructura del procesamiento cognoscitivo.

Es importante tener en mente que los estudios cognoscitivos y biológicos *no* son perspectivas teóricas alternativas, como en ocasiones se sugiere y populariza al hacer referencia a la “revolución cognoscitiva” de las décadas de 1950 y 1960. El que un animal genere una expectativa de que al presionar una palanca recibirá un reforzador también se puede considerar como proceso “cognoscitivo”. Con toda certeza, las explicaciones conductuales modernas incorporan un elemento cognoscitivo necesario.

Ahora que el polvo ha empezado a asentarse sobre este importante periodo de agitación en la psicología, parecería más adecuado ver estos dos enfoques como maneras complementarias de describir los mismos fenómenos. Esta unificación de enfoques —y de la disolución del debate biología-cognición— se puede observar con mayor claridad en los enfoques de redes neurales y conexionismo, que representan un papel importante para los vínculos asociativos dentro de redes “cognoscitivas” altamente complejas de patrones de activación y relaciones semánticas.

Redes neurales

Se ha desarrollado un número de modelos de redes neurales para el estudio del condicionamiento clásico en animales no humanos (p. ej., Grossberg y Schmajuk, 1987; Armony *et al.*, 1995; Salum, Morato y Roque-da-Silva, 2000). Éstos intentan modelar las reacciones conductuales a estímulos en situaciones prototípicas de aprendizaje animal. También se están utilizando para modelar síntomas y respuestas de tratamiento en pacientes. Por ejemplo, Ownby y Carmin (1996) desarrollaron un modelo de red neural del trastorno de pánico que puede simular niveles tanto normales como graves de ansiedad. Las manipulaciones de la red también pudieron simular los efectos de los medicamentos 5-HT y de la terapia cognoscitivo-conductual.



¿Por qué se formulan en términos diferentes las teorías “biológicas” y “cognoscitivas”?

Genética molecular de la neurosis

Ahora que se han resumido algunas de las características principales de la depresión y la ansiedad, centremos nuestra atención en los aspectos moleculares de estos trastornos relacionados. Por el momento, lo mejor es considerar que estos trastornos son conjuntos ya que, en general, la genética molecular de la psicopatía aún se encuentra en una etapa muy temprana de su desarrollo y falta dilucidar las diferencias específicas entre los trastornos depresivos y ansiosos. La literatura aún es muy confusa (y difícil de comprender) y los hallazgos positivos rápidamente se siguen de problemas de replicación; no obstante, es posible que estas dificultades de replicación se deban a cuestiones metodológicas más que a cuestiones teóricas significativas. Aun así, dada la importancia del área, ésta no es una razón lo suficientemente buena para evitar los considerables avances que se están llevando a cabo. Dado el estado actual de la literatura, se presenta una imagen en términos muy generales.

Genes de serotonina

Dada la importancia de los ISRS en el tratamiento de la depresión y la ansiedad, no debería sorprendernos que los genes implicados en la regulación de los sistemas 5-HT hayan recibido una considerable atención en la investigación. El gen transportador de la 5-HT (5-HTT) se ha estudiado ampliamente (para una reseña de esta literatura, véase Lesch, 2003). Este gen está implicado en la sintonía fina de la transmisión 5-HT; así también, es un regulador importante de las actividades morfogenéticas durante las primeras etapas del desarrollo cerebral (es decir, proliferación, migración y diferenciación celular, así como sinaptogénesis), así como durante la neurogénesis y plasticidad adultas.

El sistema 5-HT del *rafé* del tallo cerebral es el sistema de neurotransmisión más ampliamente difundido en el cerebro. Las neuronas del *rafé* se proyectan a diversas regiones, incluyendo la corteza, hipocampo y amígdala. La neurotransmisión 5-HT es importante en la conducta emocional y está involucrada en la integración del procesamiento sensorial, actividad motora, cognición y ritmos circadianos, incluyendo ingesta de alimentos, sueño y conductas reproductivas. La 5-HT orquesta la actividad de varios otros sistemas de neurotransmisión y es uno de los moduladores más importantes dentro del cerebro —se le considera como control maestro de la neurotransmisión con funciones altamente complejas—. Desgraciadamente para nuestros intentos por comprender la neurotransmisión de la 5-HT, existen diversos subtipos de receptores presinápticos y postsinápticos, cada uno con funciones distintas; este hecho por sí solo nos da una idea del porqué los ISRS son tan efectivos para el tratamiento de tantos padecimientos neuróticos. No obstante, afortunadamente para nosotros, la neurotransmisión 5-HT se finaliza por medio de la recaptura vía el complejo receptor 5-HTT y este complejo es el sitio inicial de acción de los antidepresivos inhibidores de la recaptura de 5-HT (ISRS) que se utilizan tan ampliamente, así como de muchos fármacos ansiolíticos.

5-HTTLPR

La 5-HTT humana está codificada por un solo gen en el cromosoma 17, que se compone de 14-15 exones. La expresión de este gen está modulada por el polimorfismo de la región asociada con el gen 5-HTT (5-HTTLPR) en una región reguladora del sitio de transcripción (figura 15.5). En los seres humanos, la mayoría de los alelos se compone ya sea de 14 o de 16 elementos repetidos (alelos “cortos” y “largos”; en ocasiones aparecen alelos con hasta 22 elementos repetidos). Las variantes 5-HTTLPR cortas y largas

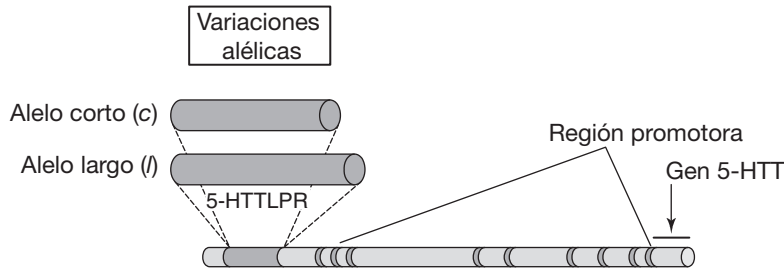


FIGURA 15.5

Gen 5-HT y su transcripción, mostrando una variación alélica en la región 5-HTTLPR, que influye en la región promotora que, a su vez, influye en la transcripción del gen 5-HTT.

modulan la actividad de transcripción del promotor del gen 5-HTT, de la concentración proteica 5-HTT y de la actividad de recaptura de 5-HT. La variante corta (*c*) se asocia con una menor expresión y función 5-HTT y, por tanto, menor captación de 5-HT; la variación larga (*l*) se asocia con una mayor expresión y función 5-HTT y, por ende, se relaciona con un aumento en la recaptura de 5-HT, por lo que puede representar un riesgo de trastorno afectivo (es decir, un nivel demasiado bajo de actividad sináptica 5-HT).

Tal vez sea sorprendente notar que una *menor* transcripción del gen 5-HTT se asocia con puntuaciones mayores de neuroticismo; se podría pensar que una menor transcripción de este gen daría por resultado una menor recaptura de 5-HT en la hendidura sináptica y, así, un nivel más bajo de neuroticismo —después de todo, ¿los ISRS no bloquean esta recaptura y así aminoran los síntomas neuróticos? Se piensa que el 5-HTT representa un papel esencial en el desarrollo cerebral que difiere de sus funciones en la regulación de la neurotransmisión, por lo que esta inconsistencia es más aparente que real (Lesch *et al.*, 2002). Se supone que los niveles bajos crónicos de transcripción encontrados en los portadores de variante-*c* producen un sistema de recaptura más activo, aunque se desconoce el mecanismo preciso de este proceso (p. ej., por medio de la creación de receptores supersensibles).

El patrón de evidencia que relaciona la 5-HTTLPR con los trastornos del estado de ánimo es poco claro. Cierta evidencia la ha vinculado con la depresión tanto unipolar como bipolar (p. ej., Collier *et al.*, 1996), pero otros estudios no han logrado duplicar estos resultados (véase Lesch, 2003). Es difícil saber qué concluir a partir de estos resultados iniciales prometedores y fracasos subsiguientes de replicación (la replicación es uno de los criterios principales dentro de la ciencia). Existen varias razones por los fracasos de replicación, además del evidente, cuyos resultados iniciales se debieron al azar (es decir, un error estadístico tipo I): *a*) poder estadístico inadecuado, que conduce a un fracaso en detectar una asociación verdadera presente en la población a partir de la cual se tomó la muestra; *b*) problemas con las definiciones de las enfermedades afectivas, y *c*) diferencias en las frecuencias alélicas en estudios de población (éstas varían en los diferentes grupos étnicos), lo que hace que los efectos verdaderos sean difíciles de identificar. Además, es posible que existan importantes factores de moderación que implican otros genes: tal vez la respuesta final implica que sepamos: *a*) la acción de los genes separados, y *b*) la interacción de estos genes en la expresión del fenotipo.

En relación con las respuestas a los antidepresivos, un estudio informó que el genotipo 5-HTTLPR se relacionaba con la respuesta al antidepresivo ISRS fluvoxamina (Smeraldi *et al.*, 1998). Tanto los homocigóticos para la variante larga (*l/l*) del promotor 5-HTT como los heterocigóticos (*l/c*) mostraron una mejor respuesta a la fluvoxamina que los homocigóticos para la variante corta (*c/c*). En un segundo estudio (Benedetti *et*

al., 1998) se demostraron las interacciones entre el genotipo 5-HTTLPR y las respuestas al litio como agente contra la manía/bipolaridad y el fármaco antipsicótico clozapina, ambos de los cuales se asume funcionan a través de mecanismos 5-HT. Estos estudios son un ejemplo de la farmacogenética (véase el capítulo 12) y destacan la importancia del genotipo en la respuesta a los fármacos.

Dopamina

Los genes implicados en la neurotransmisión de la dopamina también se han estudiado en relación con los trastornos del estado de ánimo (Kalidindi y McGuffin, 2003). Esta hipótesis de la dopamina se basa en un número de distintas líneas de investigación. Primero, los fármacos utilizados para el manejo de trastornos afectivos a menudo también influyen en la actividad dopaminérgica. Segundo, entre los estabilizadores del estado de ánimo, el litio reduce la transmisión dopaminérgica y los antipsicóticos que se utilizan en el tratamiento de la manía y la depresión psicótica ejercen su acción principalmente a través del bloqueo de los receptores de la dopamina. Tercero, los psicoestimulantes (p. ej., las anfetaminas), que intensifican la actividad de la transmisión dopaminérgica, ocasionan una elevación transitoria en el estado de ánimo de los pacientes con depresión. Cuarto, a menudo se observa un síndrome depresivo en los pacientes de Parkinson, ocasionado por la insuficiencia de dopamina. Quinto, los antagonistas de los receptores a la dopamina ocasionalmente ocasionan una depresión farmacológicamente inducida. Sexto, existe evidencia de niveles reducidos de *ácido homovanílico*, un metabolito de la dopamina, en el líquido cefalorraquídeo o “cerebroespinal” de pacientes deprimidos con retrasos motores. Por último, desde hace mucho tiempo, la dopamina se ha asociado con las respuestas apetitivas (McClure, Daw y Montague, 2003). Mientras que estas observaciones no comprueban en absoluto que la dopamina se encuentra directamente involucrada en la depresión, al menos hacen surgir la posibilidad de dicha participación. En apoyo a esta hipótesis de la depresión, hay cierta evidencia de que están involucrados genes receptores y transportadores de la dopamina.

Por ejemplo, Manki y colaboradores (1996) estudiaron los polimorfismos D₂, D₃ y D₄ de genes receptores y transportadores y compararon a pacientes bipolares y unipolares con controles: encontraron una asociación significativa entre el alelo corto (la secuencia de cinco repeticiones) del gen receptor D₄ y la depresión mayor. También se encontró que el alelo de cuatro repeticiones era significativamente menos frecuente en los pacientes con trastornos del estado de ánimo que en los controles. Benedetti y colaboradores (1998) encontraron que los síntomas de delirio se asociaban de manera significativa con el genotipo que contiene el alelo largo de siete repeticiones de la variante DRD4 en los trastornos afectivos bipolares y unipolares. Macciardi y colaboradores (1994) también informaron de una asociación entre el DRD4 y la depresión unipolar, aunque no se ha podido informar de esta asociación para el trastorno bipolar, lo que sugiere que esta asociación es válida únicamente para la depresión unipolar.

A pesar de que pueda haber razones teóricas sólidas para sospechar la participación de los genes receptores de la dopamina en los trastornos afectivos, hasta el momento los resultados no han sido concluyentes. En el mejor de los casos, parece haber cierta evidencia a favor de una pequeña participación de los polimorfismos funcionales en los genes DRD3 y DRD4.

Otros sistemas de neurotransmisión

Otros estudios han analizado el papel de distintas clases de neurotransmisores (p. ej., norepinefrina, GABA y glutamato) y de sistemas de enzimas (en especial catecol-amin-*O*-metiltransferasa, COMT) y sus complejos genéticos respectivos. La COMT es una enzima —muy similar a la MAO— responsable de la degradación de neurotransmisores monoamino: una mayor actividad de esta enzima conduce a una menor disponibilidad de neurotransmisores. La COMT está involucrada tanto en las vías de la dopamina como de la norepinefrina. La investigación en estas áreas se está llevando a cabo en el momento presente y pasará algún tiempo antes de que se aclare totalmente el papel que representan estos sistemas en la depresión.

Los capítulos 2 y 13 indicaron que la relación entre genes y ambientes es compleja; las afirmaciones de “genes para” son demasiado simplistas. Aunque los estudios de familias y con gemelos señalan

a una sustancial contribución genética en la etiología de los trastornos neuróticos, es difícil identificar cuál es la naturaleza de estas contribuciones genéticas. Existe la posibilidad de que la heterogeneidad genética (diferentes genes implicados en distintas familias), la penetrancia incompleta de los genes, la pleiotropía (es decir, efectos múltiples de genes), la epistasis (es decir, la interacción entre genes) y las interacciones gen-ambiente contribuyan, todas, a formar una imagen genética final.



¿Qué tan cerca estamos de conocer las bases genéticas de la ansiedad?

Perspectivas evolutivas

Nesse y Williams (1997) discutieron el papel de los factores evolutivos en la ansiedad. Señalaron que, bajo ciertas circunstancias, la ansiedad es benéfica y esto se evidencia de manera más palpable en la reacción “pelea-huida” destacada por Cannon (1929): una amenaza inmediata evoca una respuesta de huida; pero si la amenaza es ineludible (p. ej., debido a su proximidad) entonces resulta adecuada una respuesta de pelea con el estado subjetivo negativo asociado que ejerce la función de motivar dicha respuesta (capítulo 17). Bajo ciertas circunstancias, las respuestas pelea-huida pueden ser *adaptativas*, pero las reacciones extremas son *desadaptativas* cuando las evocan estímulos que no representan una amenaza verdadera.⁸

En términos de los trastornos de ansiedad presentados antes, la agorafobia, las fobias específicas y sociales y el TOC son claramente desadaptativos en el sentido de que conducen al sufrimiento del individuo; pero tener horror y evitar las arañas, serpientes, desconocidos, lugares potencialmente peligrosos, etcétera, tiene una función evolutiva, a saber: la evitación de un peligro potencial y, por tanto, la supervivencia y una probabilidad aumentada de reproducirse (es decir, de replicación genética). El TEPT se denomina *desadaptativo* aun cuando se basa en un evento que puso en peligro la vida; pero es adaptativo en el sentido de que puede ser un intento por comprender y, por ende, evitar dicha situación en el futuro (Marks, 1969; Marks y Nesse, 1997). Lo que realmente sería desadaptativo en términos evolutivos sería una indiferencia a la experiencia de eventos amenazantes para la vida.

Esta discusión muestra que existe una distinción entre lo que es des(adaptativo) en términos evolutivos y personales. En términos evolutivos, el principio de detector de humo de la ansiedad argumenta que el precio de perder la vida una vez es mucho mayor que el precio de responder cientos de veces a una falsa alarma (humo sin fuego): es evidente cuál es la estrategia conductual que favorecería la selección natural. En términos evolutivos, es igualmente desadaptativa la ausencia de ansiedad (*hipofóbicos*), que conduce a daños y a una aptitud reproductiva comprometida. Ver la ventaja adaptativa desde el punto de vista de la reproducción egoísta del gen nos ayuda a comprender por qué han evolucionado estas características aparentemente desadaptativas y por qué se asocian con tanta frecuencia al sufrimiento personal: al proceso ciego el que se basa en la replicación genética no le importa si nos sentimos aterrados, deprimidos o ansiosos; sólo “le importa” que evitemos peligros que amenazan nuestra vida (y que, por tanto, limiten la replicación), motivados por el temor y que desarrollemos emociones que promuevan la reproducción (p. ej., el “amor romántico”) y la conservación de las resultantes máquinas de replicación (o sea, crías; es decir, “amor parental”).

La explicación evolutiva de los trastornos de ansiedad destaca un número de características del temor/ansiedad (Marks y Nesse, 1997) que nos dan claves en cuanto a su función final: *a*) no son un conjunto aleatorio de estímulos amenazantes sino específicos a estímulos y eventos que representaron un papel importante en nuestra historia evolutiva (p. ej., serpientes y arañas, pero no electricidad, tránsito vehicular, armas de fuego y comidas altas en grasa), y *b*) están altamente jerarquizados según la edad (p. ej., los niños

pequeños le tienen un gran temor a los desconocidos). En este sentido, se dice que los temores están “dispuestos” (véase antes) y que tienen el poder innato de inducir temor o que requieren tan sólo de un número pequeño de ensayos de aprendizaje para establecerse de manera firme. Los objetos/situaciones a los que comúnmente tememos destacan las bases evolutivas de la ansiedad: oscuridad, estar lejos de casa y desconocidos; los bebés y los niños pequeños muestran angustia al estar separados de sus padres o cuando se les deja por sí solos con desconocidos; los niños pequeños le temen a las alturas; etcétera. En este sentido, es interesante que, en la adolescencia, el sobresalto potenciado por el temor se induzca por medio de la oscuridad (Grillon *et al.*, 1999); en los animales que buscan alimento durante la noche y que permanecen ocultos durante el día, la exposición a la luz brillante produce el sobresalto potenciado por el temor (véase Grillon y Baas, 2003).

En el caso de algunos trastornos de ansiedad, la teoría evolutiva proporciona una explicación poderosa para la naturaleza de los síntomas. Considere las crisis de pánico. Como lo señaló Nesse (1997), el pánico se puede ver como una adaptación que evolucionó para facilitar la huida de una situación amenazante para la vida; el repentino aumento de la frecuencia cardíaca y la fuerza de las contracciones del corazón envían sangre adicional a los músculos, mientras que las vísceras se sienten vacías y la piel palidece y se torna fría a medida que la sangre se desvía a otros sitios; la respiración profunda y agitada aumenta el contenido de oxígeno en la sangre; se secreta sudor con el propósito de enfriar el cuerpo, los músculos se contraen y tiemblan; y hay una intensa actividad mental enfocada en la huida: el abrumador impulso de huir de la situación ofrece la motivación emocional para escapar. Éste es el tipo de reacción fisiológica y psicológica que se presentarían si se esperase que estuviéramos frente a algún animal peligroso.

El capítulo 18 discute la conciencia en términos de la capacidad de realizar una simulación “qué tal si” del mundo exterior. Este proceso es de especial utilidad en la planeación de conductas a futuro: en lugar de aprender a evitar al león en el mundo real, podemos ensayar los diferentes escenarios “fuera de línea” y computar las consecuencias probables; hacemos esto todo el tiempo en nuestra vida cotidiana. El capítulo 17 afirma que gran parte de nuestro procesamiento cognoscitivo trata con eventos negativos —Darwin señalaba que las personas se ven mucho más afectadas por los castigos que por las recompensas—. Sólo necesitamos escuchar a otras personas, o monitorear nuestros pensamientos internos, para darnos cuenta de qué tanto de nuestra cognición se ocupa de ideas relacionadas con castigos. El capítulo 14 presentó una posible explicación de la depresión en la forma de una exposición inevitable a estímulos amenazantes (p. ej., ambientes modernos atestados de gente). En cuanto a la ansiedad (aunque el mismo argumento se aplica a la depresión), la secuencia de simulaciones “qué tal si” de eventos potencialmente negativos puede producir niveles patológicos de ansiedad en individuos vulnerables, en especial en aquellos que generalizan estos eventos imaginarios a sucesos del mundo real. De hecho, es posible que este tipo de procesamiento fuera de línea sensibilice a estos individuos a los eventos negativos reales “en línea”. La industria del “pensamiento positivo” se organiza precisamente en torno a esta idea. Es probable que los sesgos cognoscitivos sean de especial importancia en las simulaciones de “qué tal si”. De este modo, es posible que la psicopatología sea el precio que tenemos que pagar por nuestras funciones cognoscitivas superiores. En el siguiente capítulo se presentan otras explicaciones evolutivas.

Un análisis evolutivo separa las causas funcionales finales (distales) de los mecanismos proximales (locales) que tienden a dominar a los enfoques psicológicos y psiquiátricos. Mientras que es posible que el psiquiatra social haga preguntas acerca del papel del apoyo social en la etiología y recuperación de la depresión, el psiquiatra evolutivo se interesa en *por qué* es tan importante este tipo de apoyo. Las respuestas a estas preguntas son relativamente fáciles de encontrar en el caso de la ansiedad y, en menor grado, de la

depresión (véase el capítulo 14); y en el siguiente capítulo se examinarán las explicaciones evolutivas para un tipo de psicopatología que parecería menos sujeta a un análisis en términos de aptitud evolutiva, a saber: la esquizofrenia.

Conclusión

Los trastornos de ansiedad comprenden una buena parte de la psiquiatría y afligen a un gran número de personas a un grado incapacitante. La mayoría de nosotros experimentamos la ansiedad en algún momento dado, por lo general como respuesta a alguna amenaza percibida. La variedad de maneras en que se manifiesta la ansiedad representa un desafío para las teorías que intentan identificar un tema común en todas sus distintas variedades —existen diferencias importantes entre estos trastornos en términos de los hallazgos farmacológicos y psicofisiológicos—. No obstante, como se discutirá en el capítulo 17, existen razones para creer que estos trastornos distintos se pueden comprender bajo un mismo techo causal.



PREGÚNTESE

¿Existe alguna implicación terapéutica en las explicaciones evolutivas acerca de la ansiedad?

Preguntas de aprendizaje

1. ¿Los distintos trastornos de la ansiedad tienen una misma causa esencial?
2. ¿Qué muestra el reflejo modulado del sobresalto acerca de los procesos desorganizados en la ansiedad?
3. ¿Las explicaciones biológicas y cognoscitivas de la ansiedad son incompatibles o sólo lados diferentes de la misma moneda?
4. Describa el gen 5-HT y su importancia para comprender los efectos de los tratamientos farmacológicos.
5. Si la ansiedad tiene alguna función evolutiva, ¿por qué aparece en una forma “patológica”?

Notas

- 1 Por el momento, combinaremos la ansiedad y el temor, pero, como se discute en el capítulo 17, existen buenas razones para creer que estas emociones reflejan la operación de dos sistemas emocionales negativos diferentes, aunque relacionados.
- 2 El metaanálisis es un procedimiento que se utiliza en las reseñas de la literatura en la que datos de estudios individuales se combinan, ponderan según el tamaño de la muestra y someten a análisis estadísticos. Este procedimiento proporciona un resumen estadístico de la totalidad de la literatura y puede ayudar a explicar inconsistencias mediante la examinación de los efectos de las variables moderadoras (género, edad, efectos de la medicación, etc.). En el caso del TEPT, las variables moderadoras son la duración de la enfermedad (los pacientes recientes muestran un sobresalto exagerado estén o no medicados) y la gravedad (los casos menos graves no exhiben una exageración del sobresalto) (Grillon y Baas, 2003).
- 3 Una confusión común tiene que ver con la diferencia entre *psicopatología* y *psicopatía*. Los dos términos *no* significan lo mismo. Psicopatología se refiere a la ciencia de las en-

fermedades de la mente, o psiquiatría, que engloba a *todos* los trastornos psicológicos; la psicopatía es sólo *uno* de esos trastornos —de hecho, sólo uno de los muchos trastornos de la personalidad que existen—.

- 4 En este contexto, “endo” se utiliza para referirse a los procesos internos no directamente observables; las mediciones de endofenotipos consisten en procedimientos de laboratorio que permiten una confiabilidad en la medición y un análisis adecuado.
- 5 La *psicofísica* es una rama de la psicología que se ocupa de relacionar la sensación y experiencia psicológicas con parámetros de estímulos (p. ej., duración, intensidad y frecuencia). A partir de ello se calculan las funciones psicofisiológicas que muestran, por cada nivel del parámetro, la probabilidad e intensidad de la sensación/experiencia. En el caso de la conciencia activa, a los participantes se les muestran varias combinaciones de duración y duración enmascarada del EC y se les pide que realicen una elección forzada de algún tipo (p. ej., indicar si la cara es emotiva o no, o decir si es femenina o masculina).
- 6 El problema con los experimentos de enmascaramiento hacia atrás es que existen considerables diferencias individuales en la precisión de la elección forzada, así como un efecto de práctica en el desempeño: algunos individuos pueden identificar las caras de manera confiable y consciente a niveles muy bajos (p. ej., 20 ms) y, además, algunos tipos de caras emotivas (p. ej., temor) son más fáciles de identificar que otras (p. ej., repulsión; P. J. Corr, datos sin publicar). Una opción es reducir la exposición al EC a niveles (p. ej., 10 ms) que se encuentren por debajo del umbral consciente de todos los participantes, pero entonces surge el problema de si tales estímulos se procesan en absoluto en el cerebro con el suficiente detalle para generar una respuesta. Una estrategia alternativa es utilizar intervalos largos de duración para el EC (p. ej., 170 ms), pero degradar las imágenes con ruido visual, evitando, así, una conciencia activa.
- 7 La mayoría de las teorías se encuentran en algún punto intermedio de esta dimensión conductual-cognoscitiva. De manera más realista, las teorías se podrían colocar en uno de los cuadrantes definidos por un marco bidimensional en el que cada teoría pueda tener cantidades distintas de componentes conductuales y cognoscitivos.
- 8 En un interesante estudio se mostró que los individuos con niveles más elevados de ansiedad sufrían menos accidentes, lo que sugiere que la ansiedad tiene un papel protector al motivar una evitación de situaciones peligrosas (Lee, Wadsworth y Hotop, 2006).

Lecturas adicionales

Baron-Cohen, S. (1997). *The Maladapted Mind: Classic Readings in Evolutionary Psychology*. Hove: Psychology Press.

Gray, J. A. y McNaughton, N. (2000). *The Neuropsychology of Anxiety: An Enquiry into the Functions of the Septo-Hippocampal System*. Oxford: Oxford University Press.

Toates, F. y Coschug-Toates, O. (2002). *Obsessive-Compulsive Disorder: Practical, Tried-and-Tested Strategies to Overcome OCD*. Londres: Class Publishing.

Trastorno clínico III: esquizofrenia

OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

El lector podrá:

1. Distinguir los hechos de la ficción en la definición de la esquizofrenia y listar las principales características diagnósticas.
2. Explicar la interacción de los factores biológicos, psicológicos y sociales en su causa y mantenimiento.
3. Describir los hallazgos neuropsicológicos, psicofisiológicos, psicofarmacológicos y de neuroimagenología.
4. Resumir el abordaje de investigación de alto riesgo para comprender la predisposición subyacente.
5. Evaluar las explicaciones genéticas y evolutivas en la prevalencia de la esquizofrenia.

La *esquizofrenia* es un trastorno psiquiátrico grave que justifica gran número de hospitalizaciones; es uno de los trastornos más costosos en términos de sufrimiento del individuo (y de su familia) y pérdidas económicas para el país. La esquizofrenia representa un reto muy importante para la psicología biológica y la psiquiatría: es uno de los trastornos psiquiátricos que se ha estudiado con mayor intensidad, pero que es de los menos entendidos. Este capítulo analiza algunos de los principales enfoques para comprender las bases biológicas de este trastorno. (Para un resumen breve de la esquizofrenia, véase Frangou y Murray, 1996a; para una exposición completa de sus bases biológicas, consúltese Wong y Van Tol, 2003; para un sitio autorizado con recursos, ingrese a: <http://www.mentalhealth.org.uk/>.)

La investigación se ha enfocado en el desarrollo de tratamientos eficaces para la esquizofrenia y se ha logrado mucho progreso. Sin embargo, la investigación sobre la esquizofrenia es importante por otra razón: destaca el problema científico más general para comprender la relación entre las bases fisiológicas y psicológicas de la mente —los

estados alterados de conciencia observados en la esquizofrenia iluminan algunos de los aspectos fundamentales del problema mente-cuerpo (véase capítulo 1)—. Por tanto, en la siguiente explicación debería tenerse en mente que este capítulo no se interesa simplemente en la esquizofrenia, sino en aquello que el estudio de la misma tiene que decir acerca de los procesos psicobiológicos generales que son pertinentes para todas las áreas de la psicología. De hecho, muchos investigadores estudian la esquizofrenia debido a los problemas científicos que subraya: al comprender la naturaleza biológica de la esquizofrenia (un fin que en sí mismo es importante), también se aprende mucho acerca de la naturaleza de la mente en general, al igual que sobre algunas de sus manifestaciones más exóticas (p. ej., conciencia).

Esquizofrenia: separación entre hechos y ficción

Aunque el estudio de su etiología, curso y tratamiento ha revelado mucho acerca de su base neuropsicológica subyacente, la esquizofrenia continúa siendo un trastorno poco entendido —a diferencia de muchos términos, es una palabra gastada por millones de bocas—. Quizá sea instructivo considerar algunas de las razones para esta falta de comprensión.

La primera razón es que este trastorno es complejo y difícil de entender: implica lo que parece ser un abrumador conjunto de síntomas, sin una causa clara y, en muchos pacientes, un curso crónico que altera la vida familiar. Una segunda razón probablemente se relacione con el hecho de que la mayoría de nosotros no hemos experimentado el tipo de estados alterados que caracterizan a la esquizofrenia; en contraste, la mayoría hemos experimentado, en uno u otro grado, el temor/ansiedad y depresión suficientes que nos permiten darnos alguna idea de cómo será sufrir los extremos clínicos de estas emociones. De este modo, la esquizofrenia es algo que la mayoría desconocemos objetivamente y la gente tiende a temer lo desconocido. Este temor se alimenta de otros factores.

Uno de estos factores quizá sea el nombre mismo: “esquizofrenia” es una palabra un tanto inusual que no tiene un significado cotidiano (comparemos esto con las palabras “depresión” y “ansiedad”); de hecho, su uso cotidiano más común se refiere a “personalidad escindida” y ambivalencia (p. ej., “tenemos actitudes esquizofrénicas hacia...”). Tiene una cualidad lingüística siniestra. Para empeorar las cosas, la conducta de los pacientes que tienen un diagnóstico de esquizofrenia (y, por tanto, llamados “pacientes con esquizofrenia”)¹ quizá sea extraña y en ocasiones parece amenazante: éste es un sesgo de atribución en cuanto a culpar a los individuos de su conducta —en términos más específicos, la gente tiende a asignar causas internas al comportamiento observado y a subestimar la influencia de los factores situacionales (el “error fundamental de atribución”: Ross, 1977)—; en el caso de los pacientes, no se aprecia el rango completo de influencias sobre su conducta. También existe el temor de que la propia familia se pueda ver afectada por este grave trastorno —el cáncer y el VIH/SIDA son equivalentes médicos que despiertan de manera similar el temor y la incompreensión—. En consecuencia, estos temores se alimentan de la extendida prolongación de malos entendidos a través de los medios de comunicación populares, que gustan de historias sensacionalistas que involucran violencia y asesinatos cometidos por un pequeño número de pacientes con esquizofrenia.² Equivocaciones muy repetidas incluyen llamar “psicóticos” o “psicopáticos” a los asesinos (lo cual quizá sean, pero en general no ocurre así);³ y luego existe el error lógico que asocia lo “psicótico” con lo peligroso: el hecho de que algunos asesinos sean clínicamente psicóticos no implica la conclusión de que todos los psicóticos son asesinos.

El término “esquizofrenia” fue acuñado en 1908 por Bleuler (1950) para describir la alteración en conexiones asociativas entre pensamientos e ideas —la relajación de los

hilos asociativos—; estas “escisiones” cognoscitivas definen el significado de esquizofrenia. De este modo, la parte “esquizo” se refiere a las escisiones en las funciones psicológicas; en otras palabras, a la pérdida de la integridad del funcionamiento psicológico.⁴ En 1919, uno de los fundadores de la ciencia moderna de la psicopatología y de la clasificación psiquiátrica, Emil Kraepelin, denominó *dementia praecox* a este padecimiento para destacar lo que en aquel entonces se consideraba como la naturaleza de deterioro progresivo de la enfermedad (se pensaba que no se podía retornar al funcionamiento premórbido). Aunque este pronóstico estricto era incorrecto y demasiado pesimista, sí refleja la realidad de muchos pacientes (pero no todos), que nunca regresan plenamente a su nivel previo de funcionamiento psicológico, social y laboral.

Antes de resumir los síntomas clínicos observados en la esquizofrenia, primero es necesario aclarar la diferencia entre esquizofrenia y psicosis. En primer término, existen varios trastornos que se colocan debajo del encabezado de “psicosis” y que no se relacionan con la esquizofrenia; por ejemplo, la *psicosis inducida por sustancias* y el *trastorno delirante* —estos trastornos implican en todos los casos una pérdida del contacto con la realidad y notable distorsión en pensamiento y percepción—. La psicosis es un aspecto que define a la esquizofrenia, pero para dar un diagnóstico de este padecimiento deben existir otros síntomas. Por tanto, es importante distinguir la psicosis cuando es una *característica asociada* (p. ej., en la manía, depresión y demencia) y cuando es una *característica necesaria*.



¿La extendida ambivalencia hacia la esquizofrenia es un resultado de los malos entendidos o de factores más complejos?

Criterios diagnósticos del DSM-IV-R

Los pacientes con esquizofrenia presentan una mezcla de signos y síntomas que, para hacer un diagnóstico, deben haber existido la mayor parte del tiempo durante un periodo de un mes, con algunos signos y síntomas presentes durante, cuando menos, seis meses. Estos signos/síntomas se asocian con deterioro en el funcionamiento social y laboral y no se explican a través de otros trastornos (p. ej., depresión), abuso de drogas o por un padecimiento médico general. Los síntomas típicos de esquizofrenia incluyen:

1. Disfunciones cognoscitivas que implican: *a*) aberraciones perceptuales (p. ej., es posible que los objetos parezcan extraños de alguna manera); *b*) alucinaciones (es decir, percepciones sin información sensorial adecuada) y *c*) problemas de pensamiento inferencial (p. ej., delirios).
2. Problemas de lenguaje y comunicación, incluyendo deterioro de la fluidez, productividad de pensamiento y discurso.
3. Deterioro de la vigilancia conductual, donde la conducta es inapropiada a la situación.
4. Alteración del afecto, incluyendo reducción en la capacidad hedonista o expresión inapropiada de la emoción.
5. Déficit en motivación, incluyendo falta de voluntad e impulso.

Ningún síntoma específico es *patognomónico* de la esquizofrenia (es decir, absolutamente esencial); es la combinación de síntomas y sus efectos sobre el funcionamiento cotidiano lo que forma la base para el diagnóstico.

El DSM-IV-R requiere que estén presentes dos (o más) de los siguientes síntomas durante un mes:

1. delirios;
2. alucinaciones;
3. discurso y pensamiento distorsionados (p. ej., descarrilamiento o incoherencia frecuentes);
4. comportamiento extremadamente desorganizado o catatónico;
5. síntomas negativos (p. ej., aplanamiento afectivo).

Sin embargo, sólo uno de estos síntomas se requiere si los delirios son extraños o las alucinaciones consisten de una voz que comenta continuamente acerca del comportamiento o pensamientos de la persona, o si dos o más personas conversan entre sí. El énfasis se coloca en el deterioro del funcionamiento social y laboral y no sólo en la presencia de delirios o alucinaciones (que no necesariamente se consideran patológicas en ciertos contextos sociales; p. ej., religiosos). A continuación se presenta una descripción de algunos de los principales signos y síntomas de la esquizofrenia.

Delirios

Los delirios son creencias erróneas que implican una interpretación equívoca grave de los acontecimientos; son inconsistentes con los antecedentes educativos y culturales del paciente. Tener tal creencia no necesariamente es señal de una psicosis, ya que es posible que el “delirio” sea una inferencia correcta (p. ej., bien podría ser que alguien le esté siguiendo a usted, como un acosador o admirador obsesivo). Las creencias verdaderamente psicóticas: *a*) son inmunes a la razón y *b*) no las tienen la mayoría de las personas, incluso aquellos que quizá vean con buenos ojos el contenido específico de la creencia (p. ej., las agencias de espionaje [MI16/CIA] implantan dispositivos de transmisión en los cerebros de los críticos del gobierno). Los delirios caen dentro de varias categorías diferentes,

Los *delirios de persecución* son los más comunes: los pacientes creen que se les atormenta, engaña, sigue o ridiculiza y que hay personas cuya intención es dañarles.

Los *delirios de referencia* también son comunes: los pacientes creen que los ademanes, comentarios, fragmentos de libros, periódicos, la televisión, la letra de las canciones o las señales ambientales (p. ej., los nombres en la vitrinas de los comercios) están dirigidos específicamente a ellos. Por ejemplo, el uso de ciertas palabras por parte de los presentadores de noticias quizá se interprete como una referencia específica al paciente. Ambos tipos de delirios se representan claramente en el estudio de caso del Dr. Peter Chadwick que se describe más adelante.

Los *delirios somáticos* implican una creencia relacionada con el cuerpo (p. ej., que se han extraído los propios órganos sin dejar ninguna señal física).

Los *delirios religiosos* representan alguna creencia acerca de la propia importancia en relación con lo sobrenatural (p. ej., Dios necesita que el paciente deje todas sus posesiones mundanas para que el mundo se salve del castigo divino).

Los *delirios de grandeza* implican la creencia de que uno está destinado a lograr grandes cosas (p. ej., competir para un puesto político por primera vez con la expectativa de un éxito *inmediato* espectacular; p. ej., ser el líder de un nuevo partido político y ganar el nombramiento como Primer Ministro o Presidente en el curso de sólo unos cuantos años).

Los delirios que *no son* extraños (es decir, la creencia *podría* ser cierta) y no se encuentran junto con otros síntomas de esquizofrenia (p. ej., alucinaciones o discurso desorganizado evidente), se clasifican como “trastorno delirante”. En contraste con los

delirios extraños (p. ej., los dispositivos transmisores implantados en el cerebro por las agencias de inteligencia), los delirios no extraños implican situaciones que *concebiblemente* podrían ocurrir (p. ej., que alguien le espía, le quiere envenenar o infectar; que alguien le ama sin habérselo dicho; que el cónyuge o amante le engaña).

Otros delirios incluyen *robo de pensamientos* (es decir, una fuerza externa remueve las ideas), *inserción de pensamientos* (es decir, se colocan pensamientos dentro de la propia mente) y *delirios de control* (es decir, que las propias acciones están siendo manipuladas por alguna fuerza externa).

Alucinaciones

Las alucinaciones son percepciones que ocurren en ausencia de información sensorial adecuada (también puede haber una fuerte distorsión de la información sensorial). Las alucinaciones pueden ocurrir en todas las modalidades sensoriales, pero las alucinaciones auditivas son más comunes y probablemente sean las más notables y molestas. En general son voces que se perciben como diferentes de los propios pensamientos (“plática con uno mismo”). Es posible que comiencen como algo benigno y amistoso, pero después tienden a volverse hostiles e intimidantes. Como se señaló antes, ciertos tipos de alucinaciones se consideran sintomáticas de la esquizofrenia (p. ej., varias voces que conversan entre sí y voces que comentan continuamente el pensamiento y comportamiento del paciente).

El capítulo 5 destacó las percepciones que no son el resultado directo de los estímulos (es decir, no existe una correspondencia uno a uno entre las cualidades físicas de los estímulos sensoriales y la propia experiencia subjetiva de ellos), sino que se les construye a través de procesos de pensamiento. Por tanto, la existencia de alucinaciones no es difícil de comprender desde la perspectiva del procesamiento sensorial.

Discurso y pensamiento trastornados

Algunos psiquiatras consideran que el pensamiento trastornado o “trastorno de pensamiento formal” es el rasgo más importante de la esquizofrenia; éste se evalúa a través del trastorno del discurso que comprende: descarrilamiento del pensamiento, distracción, asociaciones inconexas, respuestas oblicuas a preguntas simples y, a veces, desorganización grave que hace que el discurso sea incomprensible, incoherente y una “ensalada de palabras” (transposición de palabras en la construcción de las oraciones).

Conducta desorganizada

Es posible que la conducta fuertemente desorganizada se presente de diversas maneras; desde la simplonería infantil hasta la agitación imposible de predecir. Quizá sea difícil realizar acciones simples (p. ej., hacer una comida, conservar la higiene o vestirse de manera adecuada para las condiciones climáticas) o tal vez el comportamiento sea francamente inapropiado (p. ej., masturbación en público).

Conducta motora catatónica

La conducta motora catatónica implica una notable disminución en reactividad ante el ambiente que a veces llega a un grado de total falta de conciencia (*estupor catatónico*), mantener una postura rígida y resistirse a los esfuerzos por moverle (*rigidez catatónica*), resistencia activa a las instrucciones o intentos por moverle (*negativismo catatónico*), asumir posturas inapropiadas o extrañas (*postura catatónica*) o actividad motora propositiva excesiva (*excitación catatónica*).



PREGÚNTASE

¿Los síntomas de la esquizofrenia son diferentes en tipo o grado con respecto a los procesos y conductas normales?

Síntomas negativos

El aplanamiento afectivo es común. Es posible que el rostro del paciente parezca inmóvil y carente de respuesta, con poco contacto visual y lenguaje corporal reducido. La *alogia* es la pobreza del discurso que se manifiesta en respuestas breves, lacónicas y vacías; existe una disminución de pensamientos que se refleja en disminución de fluidez y productividad del discurso. La *abulia* es una incapacidad para iniciar y persistir en comportamiento dirigido a metas. Es posible que los pacientes estén sentados durante largos periodos y que muestren poco interés en participar en trabajo o actividades sociales (los síntomas negativos pueden ser difíciles de evaluar debido a que no son específicos y se les encuentra en una variedad de trastornos).

Investigación psiquiátrica

Para propósitos de investigación, es frecuente que a la esquizofrenia se le defina siguiendo tres dimensiones principales, pero estas dimensiones no se utilizan para el diagnóstico basado en el DSM-IV-R: *a) síntomas positivos*, que implican un exceso de funciones normales, incluyendo delirios y alucinaciones, discurso y conducta (estos tienden a ser los síntomas floridos que a menudo acompañan la fase aguda de la enfermedad y atraen la atención médica); *b) síntomas negativos*, que implican ausencia de funciones normales (véase antes) y *c) síntomas cognoscitivos*, que implican el trastorno de pensamiento, la producción y expresión del lenguaje (p. ej., asociaciones inconexas e incoherentes, y neologismos) y alteraciones en atención y procesamiento de información, como se revelan a través de pruebas neuropsicológicas (véase capítulo 8).

La diversidad y complejidad de los síntomas representan un problema real para el investigador: reducir esta complejidad a un número mucho menor de dimensiones fundamentales facilita la investigación acerca de los procesos disfuncionales que subyacen al trastorno. Sin embargo, los investigadores que asumen una perspectiva más psicológica descomponen en ocasiones los síntomas para formar categorías más finas; por ejemplo, los síntomas positivos pueden desglosarse hasta un número de tipos diferentes de creencias delirantes y los procesos cognoscitivos que subyacen a estas creencias falsas se analizan en detalle (para una sinopsis de esta literatura, consúltese Bentall *et al.*, 2001).

Fase prodrómica

Información valiosa relacionada con los factores causales de la esquizofrenia proviene del periodo inmediatamente anterior a la fase activa de la enfermedad, que se denomina “fase prodrómica”. Estos síntomas prodrómicos se encuentran a un nivel subumbral en un sentido clínico y en general son de tipo positivo: es posible que los pacientes expresen una variedad de creencias inusuales o extrañas que no alcanzan el grado de un delirio (p. ej., pensamiento mágico); quizás el discurso esté afectado, sea vago y divagante, y tal vez el comportamiento sea peculiar, pero no abiertamente desorganizado. También, a veces se encuentran síntomas negativos en el caso de pacientes que pierden interés en actividades que antes eran fuente de recompensa, se retraen socialmente, hablan menos y pasan gran parte del día en cama. Con frecuencia, estos son los primeros síntomas del trastorno cuando los padres se percatan de que su hijo o hija se está “alejando gradualmente”, lo cual, a menudo, nunca revierte por completo.

Comorbilidad

Es muy frecuente que los pacientes con esquizofrenia presenten depresión, ansiedad, o ambas: tienen mucho por lo cual estar deprimidos y ansiosos. Con frecuencia, estos síntomas neuróticos no son suficientes para justificar un diagnóstico clínico (especialmente TOC o trastorno de pánico). Sin embargo, en el trastorno esquizoafectivo existen niveles clínicamente significativos de depresión o manía. Los principales síntomas del trastorno esquizoafectivo son un periodo ininterrumpido de enfermedad durante el cual existe un episodio depresivo mayor, maniaco o mixto (véase capítulo 14) concurrente con un diagnóstico de esquizofrenia. También, deben haberse presentado delirios o alucinaciones cuando menos durante dos semanas en presencia de síntomas de estado de ánimo prominentes. También existe un grado considerable de comorbilidad en la esquizofrenia (como trastornos relacionados con sustancias); por ejemplo, la dependencia de la nicotina es especialmente elevada (80-90 por ciento) y es común que exista tabaquismo intenso con cigarrillos altos en nicotina (véase más adelante).

Prevalencia, curso y factores de riesgo

La esquizofrenia típicamente se desarrolla desde finales de la adolescencia hasta la mitad de la tercera década de vida y es raro que haya un inicio previo a la adolescencia. En tanto que para los varones la edad modal de inicio es entre los 18 y 25 años, en las mujeres es entre los 25 y 30 años, y para las mujeres existe una cima posterior en la vida (es decir, la distribución femenina es bimodal). Las mujeres tienden a tener un mejor funcionamiento premórbido que los varones y, al enfermarse, suelen presentar síntomas positivos cuya naturaleza es más afectiva, en tanto que los síntomas negativos en los hombres son relativamente más prominentes. El pronóstico (es decir, el curso y resultado esperados de la enfermedad) es más favorable para las mujeres. Muchos pacientes intentan suicidarse (más de 50 por ciento), con un 10 por ciento que lo logran.

El riesgo a lo largo de la vida de desarrollar esquizofrenia es ligeramente menor que 1 por ciento (Gottesman, 1991). Se asocia con varios factores de predicción: complicaciones del embarazo y parto (Geddes *et al.*, 1999; Hultman *et al.*, 1999; Jones *et al.*, 1998); demora en alcanzar los hitos del desarrollo (Jones *et al.*, 1994); CI premórbido bajo (David *et al.*, 1997) y características de personalidad asociadas con alteración en las relaciones sociales (Malmberg *et al.*, 1998). Estos factores de predicción sugieren que existen variables del neurodesarrollo relacionados con la etiología (causa) de la esquizofrenia.

Otros factores de predicción incluyen: crianza urbana (Lewis *et al.*, 1992), inmigración (Hutchinson *et al.*, 1996) y uso de cannabis (Zammit *et al.*, 2002). La importancia de estos factores sigue en debate, aunque existe cada vez más evidencia de que el uso de cannabis es un factor significativo en el desarrollo y mantenimiento de la esquizofrenia (Cannon *et al.*, 2003; Grech, Takei y Murray, 1998). Arseneault, Cannon y Murray (2004) informaron que, al nivel individual, el uso de cannabis confiere un aumento de dos veces en el riesgo de esquizofrenia y que, al nivel de la población, la eliminación del uso de cannabis reduciría la incidencia de esquizofrenia en cerca del 8 por ciento. Por lo tanto, el uso de cannabis, aunque en sí mismo no es causa necesaria o suficiente de esquizofrenia, sigue siendo un factor *causal* importante que no es, como se supone comúnmente, una manera en que los pacientes alivian los síntomas desagradables de la enfermedad. Sin embargo, estos riesgos son pequeños en comparación con tener un familiar en primer grado afectado por el padecimiento (Owen y O'Donovan, 2003). Los factores de predicción de la esquizofrenia se analizan hacia el final de este capítulo.



¿Los síntomas clínicos son la única o mejor manera de comprender a la esquizofrenia?

Explicaciones biológicas y fenomenológicas

Antes de revisar algunos de los abordajes biológicos a la esquizofrenia, es importante atender al papel que representan tales explicaciones en la comprensión psicológica más amplia de este trastorno: la “comprensión” de la esquizofrenia requiere más que la compilación de una larga lista de deficiencias y posibles causas neuroquímicas. En particular, el *contenido* de las experiencias psicóticas tiene significado para el paciente, al igual que el contenido de nuestras experiencias tiene un significado para usted y para mí. Estas experiencias son especialmente importantes con respecto a las intervenciones de tratamiento, que deberían tomar en cuenta los estados psicológicos específicos del paciente individual.

Ha habido mucho debate relacionado con la importancia de las explicaciones biológicas de la esquizofrenia —en el decenio de 1960, el movimiento “antipsiquiatría” insistía que la esquizofrenia era una reacción normal hacia un mundo “loco” y que era la sociedad la que necesitaba cambiar, no la mente del paciente con esquizofrenia—. Esta teoría se ha descontado en la actualidad; sin embargo, sí existen estresantes derivados de vivir en un mundo “loco” que quizá tengan algún papel en el desarrollo de la esquizofrenia. Ahora puede haber poca duda de que la patología biológica tiene un papel crucial en la esquizofrenia y que la mediación biológica de los factores sociales es una importante área de investigación. A lo largo de este libro, se ha destacado que los procesos biológicos tienen un importante componente psicológico y que la interacción entre el “cuerpo” y la “mente” es bidireccional: los fármacos pueden alterar la mente, pero de la misma manera, los estados mentales alteran al cuerpo. Al reconocer esta posibilidad, están disponibles terapias cognoscitivas-conductuales (para los delirios) que se dirigen a alterar la mente trastornada (Liberman, Spaulding y Corrigan, 1995).

Esta sección resume estos procesos del “software” antes de ahondar en el “hardware” de las vías anatómicas y neuroquímicas disfuncionales. Estas perspectivas diferentes representan niveles diversos de descripción y análisis y, por consiguiente, enfoques complementarios para comprender plenamente a la esquizofrenia.

Teoría de la mente y estilo de atribución

La *teoría de la mente* (TM; Premack y Woodruff, 1978) se ha utilizado ampliamente para estudiar los déficits cognoscitivos en los niños con autismo (véase Baron-Cohen, 1995) —se refiere a la capacidad para atribuir estados mentales a uno mismo y a los demás: para “leer la mente”—.⁵ Frith (1994) sugirió que las deficiencias en la TM también representan un importante papel en la esquizofrenia, especialmente en los delirios de persecución (Craig *et al.*, 2004). Además de la TM, es posible que el estilo de atribución (EA; véase capítulo 14) también sea importante: el EA es la manera habitual del individuo para explicar los acontecimientos. Kaney y Bentall (1989) informaron que los pacientes paranoides tendían a realizar atribuciones externas excesivas (es decir, a culpar a otras personas y circunstancias) para los sucesos negativos. La evitación de atribuciones internas del paciente con paranoia quizá sea el reflejo de una estrategia disfuncional para regular la autoestima; aparte de este estilo disfuncional de afrontamiento a través de culpar al exterior, las deficiencias en la TM provocan que los pacientes sean incapaces de comprender y pronosticar los estados mentales de otras personas, con el resultado de que los consideran como una amenaza —como señaló Charles Darwin, la paranoia se puede considerar como una forma difusa de temor—. Estos sesgos cognoscitivos pueden someterse a terapia cognoscitiva-conductual que conduzca al paciente a adoptar estrate-



PREGÚNTESE

¿Qué revelan los déficits en la teoría de la mente acerca de la función cotidiana de “lectura mental”?

gias de afrontamiento menos disfuncionales y comprender las intenciones y probables acciones de otras personas. Para una explicación psicológica de la esquizofrenia, consúltese Bentall (2003).

Doctor Peter Chadwick: psicólogo con “conciencia psicótica”

Para comprender la interacción de los factores biológicos y psicológicos en la psicosis es apropiado considerar el trabajo del Dr. Peter Chadwick, cuyo (segundo) doctorado se ocupó de las bases cognoscitivas de la esquizofrenia. Su explicación de la esquizofrenia se basó en el hecho de que él había experimentado la psicosis y su descripción acerca de su propia “conciencia psicótica” (Chadwick, 1992, 2001), moldeada por el conocimiento de la literatura científica, da un discernimiento único acerca de este estado mental alterado. Además, su trabajo subraya la necesidad de lograr que el enfoque biológico sea pertinente para las experiencias de los pacientes. Como señaló irónicamente Chadwick (1992, p. xi):

En su intento por comprender a la esquizofrenia, los psiquiatras y psicólogos clínicos son más parecidos a hombres impotentes que escriben acerca de las dichas de la relación sexual utilizando informes verbales y registros fisiológicos de sus datos. Distanciados del fenómeno, es frecuente que sus reportes parezcan artificiales y ajenos.

Esta perspectiva tiene mérito porque la esquizofrenia sigue siendo un fenómeno que no se comprende y debería ser posible adquirir valiosos discernimientos sobre la naturaleza del trastorno prestando atención a las experiencias subjetivas de los pacientes: este análisis fenomenológico complementa el análisis biológico más detallado. Al no haber experimentado este estado, quizá nos resulte difícil, si no imposible, comprender su naturaleza subjetiva: “Las fronteras de la cordura y el territorio más allá de ésta resultaron ser de una naturaleza que iba mucho más allá de mis sueños o pesadillas más extraños” (Chadwick, 1992, p. xi). La lectura de la literatura de investigación tampoco puede conducir a una comprensión plena; como expresó Chadwick (1992, p. xii):

La esencia y carácter del tema de la psicosis se pierde u oscurece con mucha facilidad en las páginas frecuentemente áridas de la literatura sobre psicopatología experimental —un hecho que no puede ayudar a los investigadores y profesionales en este campo a relacionar su conocimiento conceptual con las personas de carne y hueso con las que tratan diariamente—.

Estas citas señalan un importante problema en la comprensión de la psicología del trastorno psiquiátrico: ¿cómo es posible ir desde una perspectiva subjetiva de primera mano a teorías generales sobre la disfunción fisiológica y psicológica? En lo que resta de este capítulo, los aspectos técnicos de nuestro tema se deberían ver desde la perspectiva de “carne y hueso” de las personas reales. En este sentido, es útil tener en mente a las personas reales y a su comportamiento cotidiano real: la psicología biológica no se refiere a sistemas abstractos e incorpóreos (aunque puedan resultar útiles con propósitos expositivos), sino acerca de personas reales con sistemas integrados que producen los estados, procesos y comportamientos presenciados ya sea de primera o segunda mano en otros. En ninguna otra área resulta más importante este hecho que en los estados trastornados de la mente pero, por supuesto, tiene igual importancia en *todos* los estados.



FIGURA 16.1

El doctor Peter Chadwick, psicólogo, experimentó la “conciencia psicótica” durante varios años y obtuvo un segundo doctorado por su investigación acerca de la esquizofrenia. Ha escrito varios libros enfocados en los aspectos positivos de la esquizofrenia y la esquizotipia. (Fotografía © Richard Dye.)

Perseguido por “la Organización”: un día psicótico en la vida del doctor Chadwick

A fin de proporcionar una narración detallada de la experiencia de la psicosis que sea suficiente para relacionar el fenómeno con los factores cognoscitivos, neuroquímicos y sociales subyacentes, Chadwick (2001), quien fue diagnosticado con un trastorno esquizoafectivo, recuerda el curso de un día durante su psicosis. (Para apreciar completamente la “conciencia psicótica” del Dr. Chadwick durante ese día, debe leer el artículo original; en él se incluyen citas que transmiten parte de la naturaleza subjetiva de la experiencia.)

“La Organización” es el grupo persecutorio que conspira para vigilar, burlarse y destruir. Demanda que consiga un trabajo o, de lo contrario, le impondrá un castigo severo.

Debo conseguir un trabajo.

Toma un autobús desde su casa en Hackney, este de Londres, hasta el centro de la ciudad, para visitar una agencia de empleo, pero en cuanto sube al autobús, se percató de que gran cantidad de las tiendas en el lado derecho de la calle están pintadas de verde; entonces se da cuenta de que aquellas en el lado izquierdo de la calle están pintadas de rojo.

¡De nuevo el rojo y el verde! Siempre es este rojo y este verde.

Entonces se llega a una inferencia:

La Organización debe haberlas pintado recientemente. ¡¿Qué están tratando de decirme?! Es una señal. Debe serlo. Debo descubrirla. Descubrir el significado.

Peter siente que la gente detrás de él en el autobús observa todos sus movimientos, esperando para ver qué opción toma y entonces informarlo a la Organización.

Dudo, titubeo. Debo “entenderlo bien”. Escribí esta frase en una carta a Ivor hace una semana más o menos y un desgraciado la repitió ayer por la radio. La carta debe haber pasado a la Organización. “Entenderlo bien... entenderlo bien... bien, bien”.

Peter decide sentarse en la orilla del asiento a la derecha.

Es incómodo sentarse así. Muy incómodo. Me lastima las nalgas. Pero ¡¡¡por supuesto!!! ¡Ésa es toda la cuestión! ¡¡La Organización se ríe de mí!! ¡¡Todo fue un engaño, un truco!! Me voy al asiento a la izquierda. Sonríe burlonamente. Cuando menos me di cuenta de que era un truco. Supongo que eso ya es algo.

En esta experiencia del autobús, son evidentes las alteraciones en el estado mental, las ideas de referencia y la paranoia. En el siguiente fragmento queda en evidencia el pensamiento asociativo inconexo, asociado con ideas de referencia. En el autobús, Peter recordó a alguien en la radio que hablaba de la “tierra”—el tono y énfasis de esta persona en la radio eran tales que Peter pensó que seguramente estaba tratando de transmitir un mensaje—. Luego Peter tomó un periódico y abrió la sección de empleos, donde en negritas aparecían las palabras “Hospital ocular de PEDREGAL DEL CAMPO”.

¡Claro! ¡Me estaba preparando para esto! ¡¡“Pedregal” y “campo” se conectan con “tierra”!! ¡¡Sí!! ¡Todo encaja, *este* es el trabajo que debo solicitar!

Una vez en el hospital, a Peter le informaron que el trabajo era sólo para mujeres. Una chica a la izquierda de las mujeres que entrevistaban a Peter soltó una carcajada.

Debe reconocerme. Otro truco de la Organización. Muy listos, realmente son muy listos. Con razón la chica se está riendo. Una broma pesada muy sagaz.

Luego, de regreso en la calle, mira si otras personas lo están viendo y riéndose de él.

Miran al horizonte con rostros serios. Deben saber que la broma funcionó... quizá no están de acuerdo con lo que la Organización me está haciendo.

Después se percata de dos mujeres que están paradas en la esquina y Peter se da cuenta de que una volteo hacia la otra y dice:

“No saben quién es él, pero dicen que *es* una persona especial” y asiente mientras dice las últimas palabras.

La inferencia causal obvia para Peter era:

Como pensé, seguramente la Organización está tratando de descubrir *quién* soy yo. ¿Soy un extraterrestre? ¿Satanás? ¿Un profeta? ¿Un poseído por el demonio? ¡Debo ser alguien notable para justificar que todo *esto* esté sucediendo!

Más adelante, otras dos mujeres están hablando y una de ellas parece enunciar deliberadamente la palabra “BEM”, que entonces Peter supone que debe referirse a Sandra Bem, la psicóloga estadounidense que estudia el género:

¿Ella está al frente de la Organización? ¡¡¿Es la King Kong femenina de todo esto?!! ¡¡Con un inconformista del género como yo no sería de sorprender!! ¡¡Bem!! ¡Por supuesto!

Harto de toda esta ridiculización, Peter decide tomar una ruta irregular a su casa para confundir a “la Organización”. Luego nota que en el pavimento está escrita con tiza la palabra “B ⊕ M”:

...esto me pegó como “una bomba”. ¡¿Es “Bem la bomba”?! ¿Es posible que a pesar de todas estas vueltas la Organización haya modelado mi mente tan bien que *sigan* pudiendo predecirme? ¡Deben haber *sabido* que llegaría a Hackney caminando por la calle! ¡¿Por qué si no habrían escrito la palabra allí?! Sabían lo que se había dicho antes. Probablemente les *dijeron* a las mujeres que dijeran eso. ¡Incluso *todo eso* debe haber estado “preparado”! ¡Y yo caminé directamente allí! ¡¿Como estaba predicho!!

El corazón le pesa de pensar en este implacable juego del gato y el ratón:

Todo a mi alrededor está “orquestado”, orquestado hasta el último detalle, un chanchullo para influir en mí. No puedo librarme de ello, sin importar lo que haga, la Organización me lleva la delantera.

De regreso en su pequeño departamento, Peter no logra alcanzar la paz:

Dios mío, no hay privacidad aquí... ninguna privacidad en ninguna parte... las grietas en el aplanado de la pared... tienen microcámaras ocultas... las paredes, con gente que *escucha* detrás de ellas, como lo hicieron todo el tiempo en Bristol. La ventana... con binoculares apuntados a ella, cámaras con lentes de zoom... pueden verme... hay gente observando y observando [...] ¿Están tratando de desinflar mi patético ego con sus bromas pesadas...? ¿Quieren darme una lección? ¿Curarme de mi malvada sensualidad? ¿Obligarme a “tranquilizarme”? Estoy bajo observación, siempre bajo observación.

Mientras escucha la radio, que es la principal manera en que la Organización se comunica con Peter, parece surgir una cierta racionalidad:

Después de cerca de 10 minutos, decido que los comentarios y la plática, cuando menos con referencia a mí, es bastante aleatoria. Qué extraño. Esto no puede ser. Esto nunca había pasado.

Pero después se pone a jugar con la idea de que la palabra “aleatoria” quizá tenga alguna importancia especial:

“Aleatoria”... “aleatoria”... ¿la palabra “aleatoria” tiene algún significado especial? ¿Eso es? Debe serlo. ¡¿Quizás es un *anagrama*?! ¡Claro! Es un anagrama de LEO ATARÍA... ¡Pero Leo es mi amigo! ¡Leo Ataría! ¡En el futuro debo *evitar* a “Leo”! ¡Muy bien! ¡Por supuesto! La Organización es muy sutil... No debo pasar nada por alto... usar todos los indicios. Ahora la gente en la radio se está riendo... “Hicimos lo que pudimos” dice un tipo... sí, saben que “lo descubrí”, descifré la clave, la resolví. Realmente no debo pasar nada por alto.

Esta narración de la “conciencia psicótica” se asemeja a la experiencia de Winston Smith en la novela de George Orwell, *1984*, que pocos de nosotros apenas podemos apreciar. ¡Sin embargo, es en este mundo de pesadilla en el que se encuentran muchos pacientes psicóticos!

Significado psicológico

Chadwick (2001) proporciona un detallado análisis psicológico de este problemático día en su vida. Señala que en una psicosis paranoide existe la extraña mezcla de realidad y fantasía; desaparece todo sentido de privacidad, donde se fusionan el sí mismo y el ambiente externo: otras personas vigilan los pensamientos y acciones; existe un locus de control externo y una disminución en la propia capacidad, o necesidad, de vigilar los propios pensamientos. Se amplifica la velocidad del pensamiento y no hay tiempo para reflexionar o vigilar los propios pensamientos, sometiendo a comprobación los errores o las suposiciones falsas. Aumenta la “sensación de significado”: una mayor sensibilidad

perceptual acompañada de una sensación de que existe significado en la percepción, donde los colores se vuelven “significativos”, las luces más brillantes, como si intentaran transmitir un sentido; los ruidos se vuelven más fuertes y amenazantes. Uno está rodeado de señales, nada es mundano o trivial y el mundo tiene significados ocultos. Se eleva el foco de la atención y la realidad se reconstruye siguiendo líneas delirantes: “El sistema delirante... se esparce como una enorme red magnética que atrae casi cualquier acontecimiento, incidente o impresión sensorial”.

La siguiente sección proporciona evidencia científica para ayudar a entender estos estados psicóticos trastornados. Es importante tratar de tener en mente la experiencia *psicológica* de la esquizofrenia y la manera en que dicha experiencia (influida por los factores sociales) quizá contribuya a la etiología de la esquizofrenia (posteriormente se analizan los posibles factores sociales).



¿Existen aspectos de la “conciencia psicótica” en nuestra conciencia “normal”, cotidiana?

Evaluación neuropsicológica

La evaluación neuropsicológica ha mostrado varios déficits en la esquizofrenia que se relacionan con memoria, aprendizaje, capacidades psicomotoras, atención y flexibilidad de respuesta. Tales datos son importantes para mostrar la especificidad del deterioro neuropsicológico en la esquizofrenia, por el contrario de la psicopatología en general; tal información señala la participación de sistemas neuroquímicos y también proporciona medidas a través de las cuales es posible evaluar las mejorías clínicas. La evaluación neuropsicológica también es importante para crear programas de rehabilitación diseñados específicamente para atender las deficiencias que obstaculizan la vida diaria. De esta literatura surgen varios hallazgos importantes (para una reseña, véase Harvey y Sharma, 2002).

Aprendizaje y memoria

El aprendizaje es una función psicológica fundamental (véase capítulo 7) y su alteración afecta muchas áreas de la conducta. Se sabe que los pacientes con esquizofrenia tienen varios problemas graves con la memoria (Saykin *et al.*, 1991). Incluso cuando se justifican las disminuciones en CI en comparación con los estimados premórbidos (Weickert *et al.*, 2000), típicamente presentan una deficiencia de desempeño en las pruebas de funcionamiento de la memoria. Es frecuente que la memoria premórbida se evalúe con medidas de habilidad para la lectura, especialmente aquellas que implican palabras irregulares (p. ej., Xola), que se aprendieron antes del inicio de la enfermedad.

La alteración más significativa de la memoria se observa en los sistemas de memoria declarativa, o episódica —estos sistemas requieren un procesamiento consciente, intencional, en las etapas de aprendizaje y recuperación (véase capítulo 7)—. Existe un problema particular en cuanto a la codificación (entrada de información): estos individuos aprenden menos y se benefician menos de ensayos repetidos de aprendizaje (Saykin *et al.*, 1991). Como explicación de los déficits en codificación, los pacientes con esquizofrenia también recuerdan menos en situaciones donde no existen estímulos (es decir, “recuerdo libre”); otra forma de recuperación de memoria (“recuerdo con indicios” y memoria de “reconocimiento”) presenta menor alteración y, a veces, su desempeño es normal. Esta diferencia no es simplemente un resultado del hecho de que la memoria de recuerdo libre tienda a ser más difícil que la memoria de recuerdo con indicios: estas deficiencias son consistentes con daño al hipocampo, específicamente con la perspectiva de que el hipocampo resuelve el conflicto entre salidas candidatas (Gray y McNaughton, 2000); cuan-

do la salida tiene un indicio y, en consecuencia, las respuestas candidatas (incorrectas) se reducen de manera significativa, entonces el desempeño mejora notablemente.

Consistente con otros hallazgos en pacientes con daño al hipocampo, la memoria procedimental no presenta tanto deterioro en los pacientes con esquizofrenia. Como se señaló en el capítulo 7, el aprendizaje procedimental es una forma de adquisición de hábitos/habilidades que no requiere procesamiento consciente, natural, ya sea en la etapa de aprendizaje o en la etapa de recuperación; sin embargo, los pacientes medicados sí muestran alteraciones debidas al bloqueo de los receptores de dopamina en los ganglios basales (Kumari, Soni y Sharma, 1999).

Memoria de trabajo

La memoria de trabajo es la memoria inmediata que requiere almacenamiento y procesamiento a corto plazo; puede ser verbal o espacial (Baddeley y Hitch, 1974) —se ha identificado como un endofenotipo potencial en la esquizofrenia (véase Gottesman y Gould, 2003)—. La memoria de trabajo consiste de sistemas (“esclavos”) de almacenamiento (breve) y de un ejecutivo central relacionado con la atención que establece la prioridad de las tareas. El “bucle fonológico” es específico de la información verbal; la “agenda visoespacial” es específica de la información espacial (Baddeley, 1986). El ejecutivo central es la unidad activa de procesamiento que es responsable de manipular la información y el sistema que asigna los recursos de procesamiento a la información en los almacenes específicos por modalidad. Los pacientes con esquizofrenia tienen deficiencias en estos procesos de memoria de trabajo. Se considera que los déficits en memoria de trabajo son el elemento central de las deficiencias cognoscitivas observadas en la esquizofrenia.

Funciones ejecutivas

Las funciones ejecutivas se requieren para la solución de problemas, asignación de recursos de la atención y manejo de las habilidades cognoscitivas “en línea”; un aspecto particularmente vital es el intercambio entre respuestas alternativas y atención, como lo requiere el ambiente. El discurso (p. ej., fluidez y coherencia verbal) depende en gran medida de las funciones ejecutivas. Debería esperarse que la “hipofrontalidad” (es decir, corteza frontal hipoactiva) asociada con los síntomas negativos se relacione en gran medida con deterioro del funcionamiento ejecutivo —algunas veces también denominado “funciones del lóbulo frontal” (p. ej., Test de clasificación de tarjetas de Wisconsin, WCST; véase capítulo 8)—; la activación del lóbulo frontal se observa durante el desempeño de estas tareas (Callicott *et al.*, 2000) y también existen alteraciones en el desempeño debido a lesiones en el lóbulo frontal (Stuss y Benson, 1986). Los pacientes con esquizofrenia también presentan deterioro significativo en la WCST y a muchos les resulta difícil tan siquiera resolver la prueba (p. ej., Goldberg y Weinberger, 1994). Es importante señalar que estos pacientes muestran disminución en la activación prefrontal durante el desempeño de tareas.

El desempeño en la tarea Stroop también muestra deterioro, con aumento en la interferencia y mayor tasa de error. Por ejemplo, en la tarea de la Torre de Londres (véase capítulo 8), donde se mueven anillos entre tres clavijas en un orden específico, también se requiere del funcionamiento ejecutivo para coordinar memoria a corto plazo y planificación de movimientos. Los pacientes con esquizofrenia necesitan más movimientos para llegar a la solución final y muchos nunca logran resolver la tarea.

Los déficit neuropsicológicos no parecen ser resultado de la duración del trastorno o consecuencia directa de los medicamentos (aunque la naturaleza crónica de la enfermedad y los fármacos parecen afectar algunas funciones). Estos déficit también se

observan en pacientes que presentan un primer episodio antes de utilizar medicamentos y, de manera importante, en los familiares biológicos en primer grado que no presentan afectación (“normales”). Por estas razones, se considera la posibilidad de que tales déficits reflejen una vulnerabilidad fundamental a la esquizofrenia y tal vez puedan permitir la identificación de individuos vulnerables que quizá necesiten intervención temprana para prevenir el desarrollo de la psicosis (Gleeson y McGorry, 2004; véase la sección de “abordaje de alto riesgo” más adelante).



¿Cuáles déficit subyacentes en la esquizofrenia se revelan a través de las pruebas neuropsicológicas?

Neuropsicología: tareas conductuales

Otra manera de investigar la neuropsicología de la esquizofrenia es utilizar tareas conductuales para medir los déficits cognoscitivos esenciales. Estas tareas se eligen debido a sus fundamentos conceptuales (es decir, de la teoría del aprendizaje) y neurológicos (es decir, neuroanatómicos y neuroquímicos) bien definidos —en contraste, muchas pruebas neuropsicológicas convencionales no están bien definidas en términos de qué miden y cuáles son los procesos cerebrales implicados—. Esta sección presenta dos medidas de este tipo: *a*) inhibición latente (IL) y *b*) efecto de bloqueo de Kamin (EBK) (para una descripción de estas tareas, véase capítulo 8).

Hipótesis de la inhibición cognoscitiva

El fundamento subyacente para utilizar la IL y el EBK en la investigación sobre esquizofrenia implica la idea de que una de las deficiencias cognoscitivas esenciales es un deterioro en la inhibición cognoscitiva: se piensa que ambas tareas detectan las perturbaciones en los procesos inhibitorios y se relacionan con el deterioro en atención.

Frith (1979) propuso la teoría del *déficit del filtro*, que afirma que uno de los “déficit esenciales en la esquizofrenia se encuentra en el mecanismo que controla y limita los contenidos de la conciencia” (p. 225), debido a deficiencias en el procesamiento inhibitorio de la atención. Esta teoría se relaciona estrechamente con la hipótesis de que la información redundante (poco importante) se inhibe en forma activa y no simplemente se ignora (Tipper, 1985): esta es la *hipótesis de la inhibición cognoscitiva*. Según este influyente modelo, las alucinaciones provienen de interpretaciones incorrectas de la información entrante que ingresa prematuramente a la conciencia y atrae los procesos de atención; es posible que la atención consciente de estos pensamientos preconscientes se malinterprete como estímulos externos, lo cual da lugar a las ideas de referencia. Los delirios se derivan de la necesidad de explicar las percepciones que han ingresado de manera prematura a la conciencia, y los trastornos de pensamiento y discurso son producto del torrente del material preconsciente que ingresa a la conciencia (p. ej., diferentes significados de palabras), que conduce a la “ensalada de palabras”, alteraciones rápidas entre diferente significado, asociaciones inconexas entre conceptos y desorganización general de los procesos de pensamiento. Una manera de someter a prueba la hipótesis de la inhibición cognoscitiva consiste en utilizar preparación (*priming*) negativa (véase Peters *et al.*, 2000). La IL y el EBK proporcionan dos abordajes conductuales para examinar estas afirmaciones (como se señala posteriormente, la inhibición prepulso es otra herramienta disponible para sondear la modulación atencional hacia los estímulos sensoriales).

Inhibición latente (IL)

La inhibición latente (IL) es la alteración en el aprendizaje de una asociación estímulo-estímulo cuando uno de estos estímulos se ha expuesto previamente sin ningún reforza-

miento o consecuencia (es decir, preexposición pasiva). La hipótesis atencional de la esquizofrenia afirma que las personas con una psicosis tienen un deterioro en la inhibición cognoscitiva, por lo cual deberían mostrar menor IL. La hipótesis de la dopamina para la esquizofrenia (que se analiza después) conduce a la predicción de que la IL debería presentar alteraciones en participantes normales tratados con anfetamina, en virtud del aumento en la actividad de la dopamina. Estas predicciones se han sometido a prueba para proporcionar apoyo a la validez de constructo de los trastornos en inhibición y la disfunción atencional en grupos normales y psicóticos con hiperactividad dopaminérgica (para una reseña de esta literatura, consúltese Lubow y Gerwitz, 1995).

En estudios con animales no humanos, se ha encontrado que los fármacos que facilitan la actividad de la dopamina (p. ej., anfetamina) afectan la IL; y las sustancias que bloquean la actividad de la dopamina (antipsicóticos; p. ej., haloperidol) restauran los déficits en IL e incluso la aumentan. Una característica notable de la IL es que se puede estudiar con facilidad en animales no humanos; por tanto, es posible realizar la ciencia preclínica básica en estos animales antes de proceder a los seres humanos (para una reseña de esta literatura, consúltese Swerdlow *et al.*, 1996).

En seres humanos, la IL está ausente en pacientes con esquizofrenia aguda durante las primeras dos semanas de medicación, pero ésta se restaura después del tratamiento farmacológico. También, en común con los estudios realizados en animales no humanos, la anfetamina, que es un agonista de la dopamina, reduce la IL y también se encuentra alterada en individuos que obtienen puntuaciones altas en diversas medidas de “propensión a la psicosis” (véase adelante). Sin embargo, existe cierta evidencia de que, en parte, la IL está influida por la ansiedad rasgo (Braunstein-Bercovitz *et al.*, 2002); esta asociación de la ansiedad también se analiza en relación con la inhibición prepulso (véase adelante).

Un problema cuando se comparan resultados de estudios con animales no humanos y con seres humanos se relaciona con los diferentes tipos de medidas de IL empleadas. La mayoría de las medidas de IL en humanos emplean una “tarea de enmascaramiento” para ocultar el que será el EC en la fase I del experimento (aunque parece ser que el enmascaramiento no se requiere en niños o en tareas que utilizan medidas psicofisiológicas; p. ej., actividad electrodérmica). Estas diferencias de procedimiento hacen surgir preguntas sobre la validez de constructo de la IL en una muestra clínica humana: ¿por qué se requiere una tarea de enmascaramiento y este aspecto del procedimiento afecta la validez de constructo de la tarea?

Sin importar el mecanismo preciso de la IL en seres humanos, la incapacidad para inhibir la información irrelevante contribuiría a que los estímulos sin importancia recibieran atención y procesamiento inapropiados y, como resultado, que se les asignara importancia indebida. Este sesgo en el procesamiento quizá también contribuya al desarrollo de las ideas de referencia, delirios, etc. Además, el sistema cognoscitivo estaría abrumado con estímulos irrelevantes que se aglomerarían con los estímulos relevantes, lo cual daría por resultado la distracción, incoherencia y pérdida de contacto con la realidad. No obstante, desde la perspectiva del paciente, tales estímulos sí tienen importancia y significado y nada parece ser “irrelevante”.

Efecto de bloqueo de Kamin (EBK)

Al igual que la IL, el EBK se encuentra en individuos sanos, pero está ausente en la esquizofrenia aguda y en ocasiones, pero no siempre, se encuentra en personas con esquizofrenia crónica que están bajo tratamiento farmacológico. También, al igual que en la IL, la pérdida del EBK en pacientes con esquizofrenia aguda se debe a aprendizaje más rápido en pacientes preexpuestos. No obstante, a diferencia de la IL, sólo existe una

tendencia leve a que el EBK difiera en magnitud en individuos normales que tienen altas y bajas puntuaciones de esquizotipia —es decir, la distribución normal de “propensión a la psicosis” en la población general (véase más adelante)—. Este hallazgo sugiere que la perturbación en el EBK es un marcador de estado en la esquizofrenia, no un factor de rasgo de vulnerabilidad o “endofenotipo”.

Endofenotipos

La IL y el EBK son ejemplos de *endofenotipos*, que se refieren a los marcadores conductuales o biológicos que se relacionan más estrechamente con los procesos patológicos y los genes subyacentes que con el fenotipo clínico (Gottesman y Gould, 2003; Leboyer *et al.*, 1998) —como se señaló en el capítulo 15, los endofenotipos se pueden medir a través de una amplia variedad de medios—. La fundamentación para este abordaje se muestra en la figura 16.2.

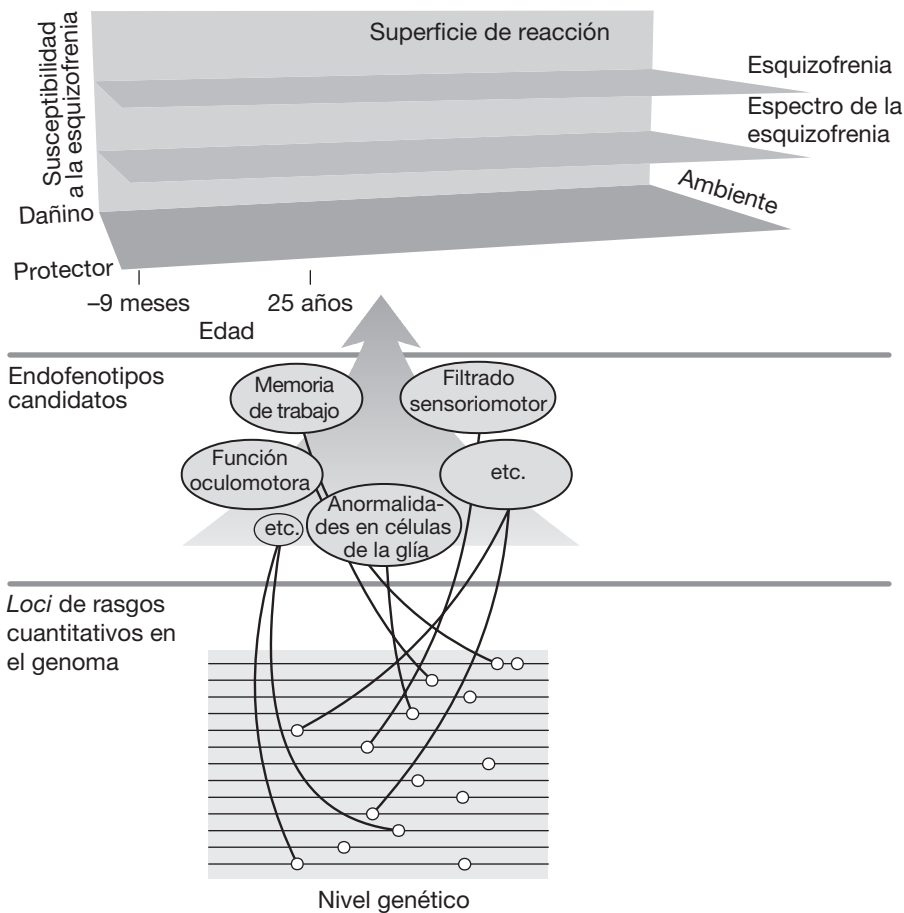


FIGURA 16.2

Modelo de Gottesman y Gould para los endofenotipos. El enfoque de los endofenotipos sugiere que existe una interacción dinámica del desarrollo entre factores genéticos y ambientales que produce la susceptibilidad acumulativa para el desarrollo de la esquizofrenia. Las medidas de los endofenotipos pueden ser genéticas, fisiológicas (p. ej., células de la glía) o neuropsicológicas (p. ej., filtrado sensoriomotor; PPI). Como se muestra, un ambiente protector reduce la susceptibilidad a desarrollar esquizofrenia; un ambiente dañino (p. ej., estresante) aumenta la susceptibilidad a desarrollar esquizofrenia.

La IL en particular se puede considerar como un endofenotipo, al igual que las alteraciones en PPI y déficits en movimientos oculares (véase más adelante). De hecho, cualquier marcador conductual/biológico de este tipo tiene el potencial de ser un endofenotipo; sin embargo, si se quiere conceder este estatus de privilegio a una medida, entonces es necesario que exista buena evidencia de que es un rasgo subyacente con una fuente sustancial de varianza genética que, por ejemplo, se observe en familiares en primer grado (sin afectación) de los pacientes índice. En otras palabras, la evidencia debe mostrar que es un *rasgo* de vulnerabilidad y no simplemente un marcador de estado de la enfermedad.

El estudio de los endofenotipos es especialmente útil debido a la heterogeneidad genética, clínica y neurobiológica de la esquizofrenia: un conjunto de endofenotipos que refleje las dimensiones de la disfunción esencial en la esquizofrenia y que se pueda relacionar con la complejidad de signos y síntomas proporcionaría una poderosa manera de comprender la biología de la esquizofrenia. Lo que sigue estando en duda es si, algún día, reemplazarían al fenotipo clínico en el diagnóstico, pero pueden representar un papel especialmente importante en los estudios de ligamiento y gen candidato (asociación) (véase capítulo 13).



PREGÚNTASE

¿Cuáles son las ventajas de utilizar la IL y el EBK para estudiar las bases causales de la esquizofrenia?

Neuropsicología de la esquizofrenia de Gray y cols. (1991)

Los datos de experimentos con IL y EBK se han utilizado para someter a prueba y desarrollar modelos neuropsicológicos de la esquizofrenia. Utilizando estos datos, Gray y cols. (1991) propusieron un modelo para explicar las disfunciones neurológicas que subyacen a los síntomas positivos en la esquizofrenia. Integra los aspectos neuronales y cognoscitivos de estos síntomas positivos, utilizando evidencia proveniente de neuropatología y neuroquímica *post mortem*, y de estudios clínicos y preclínicos sobre neurotransmisión dopaminérgica, conexiones anatómicas entre el sistema límbico y los ganglios basales, y anormalidades de atención y cognoscitivas de otro tipo. El modelo enfatiza una incapacidad en la esquizofrenia aguda para integrar los recuerdos almacenados de regularidades pasadas en la información perceptual entrante con los programas motores en progreso (que implican los ganglios basales) para el control de la percepción actual. La actividad hiperdopaminérgica conduce a exceso de atención, alteraciones en el control inhibitorio atencional e incapacidad para distinguir entre estímulos relevantes e irrelevantes. La IL se utilizó para examinar las predicciones del modelo en muestras de sujetos con esquizofrenia y muestras de sujetos no clínicos, sanos, a los que se administró anfetamina (que es un antagonista de la dopamina; p. ej., Thornton *et al.*, 1996).

Como señalaron Pilowsky y Murray (1991), este modelo intenta “establecer un puente entre las hipótesis no relacionadas con el cerebro provenientes de la psicología conductual y las teorías que no toman en cuenta a la mente provenientes de la psiquiatría biológica” (p. 41). Sin embargo, tales intentos enfrentan muchos problemas, tanto teóricos como experimentales (p. ej., la variedad de déficits: ¿cuál se elige?) Algunos investigadores señalan al problema específico con los modelos neuronales de nivel inferior, inspirados en los animales no humanos, por ejemplo, Claridge y Beech (1991, p. 21):

La principal razón para nuestra duda es que el modelo coloca la mayor carga explicativa en las estructuras y circuitos cerebrales de nivel relativamente bajo, haciendo al margen la posible influencia del sistema nervioso superior como el *principal* vehículo fisiológico para la esquizofrenia.

Llegan a sugerir que:

Quizás es momento de admitir que la esquizofrenia es un padecimiento únicamente humano. Después de todo, a diferencia de las psicopatologías “más simples” basadas en el estado de ánimo como la ansiedad, nadie ha demostrado nunca algún ejemplo convincente de esquizofrenia en un animal, ya sea de ocurrencia natural o inducida experimentalmente. (p. 21)

Claridge y Beech (1991) formulan la posibilidad (pero sólo es una posibilidad) de que las bases neuronales de la esquizofrenia, dejando de lado las psicológicas, no se encuentren en las estructuras inferiores y que las medidas psicofisiológicas de estas estructuras, como la IL, quizá tengan un potencial limitado. No se puede exagerar la complejidad de esta literatura, como concluyen Pilowski y Murray (1991, p. 42):

Es posible que algunos lectores concluyan que los autores mismos sufren de una capacidad disminuida para distinguir entre aquello que es relevante y lo que es irrelevante, y que esto les ha causado que desarrollen un delirio complejo acerca de los mecanismos cerebrales que subyacen a la esquizofrenia.

Tal desacuerdo teórico es el pan nuestro de cada día en la investigación científica: teoría, teoría contraria, prueba empírica y, finalmente, resolución teórica.



¿Qué *no* podemos aprender de la esquizofrenia a partir de los modelos basados en animales (no humanos)?

Psicofisiología

Esta sección resume los hallazgos de investigación que se relacionan con dos técnicas psicofisiológicas que se han identificado como endofenotipos supuestos en la esquizofrenia: inhibición prepulso (PPI) y movimientos oculares (véase capítulo 9).

Inhibición prepulso (PPI)

Se considera que la inhibición prepulso (PPI) proporciona una medida operacional simple del filtrado sensoriomotor, que sirve para prevenir la interrupción del análisis perceptual en progreso y sensorial anterior (es decir, el procesamiento del estímulo preatencional) durante el tiempo requerido para analizar nuevos estímulos. Se mide convenientemente a través del reflejo de parpadeo por sobresalto (EMG): la PPI es la reducción (porcentual) en amplitud del reflejo de sobresalto cuando el estímulo productor de sobresalto (es decir, el pulso) está precedido por un estímulo leve (es decir, el prepulso) a intervalos cortos de anticipación (30-500 ms). Aunque presenta alteración en varios padecimientos neuropsiquiátricos (p. ej., trastorno obsesivo-compulsivo, síndrome de Tourette y enfermedad de Huntington) está notablemente alterada en la esquizofrenia y se restaura luego de la administración de medicamentos antipsicóticos (véase Swerdlow y Geyer, 1998).

Como se discutió antes, en la esquizofrenia existen graves problemas de procesamiento de información y es posible que éstos se deban en parte a una incapacidad para filtrar la información sensorial, lo cual conduce a sobrecarga sensorial y fragmentación cognoscitiva. Aunque es posible medir estos problemas de procesamiento de información con pruebas neuropsicológicas convencionales, tales pruebas están limitadas al grado en que los déficits de desempeño se puedan relacionar con sistemas cerebrales específicos. En contraste, en ratas es posible localizar con precisión la base neurobiológica de los déficits de atención utilizando la PPI (p. ej., estudios de microdiálisis y lesiones; véase capítulo 11); también es importante decir que es posible medir los efectos de supuestos antipsicóticos tanto en seres humanos como en animales no humanos; en este sentido, la PPI, que se sabe es sensible a las disfunciones neurobiológicas en la esquizofrenia, puede utilizarse para detectar las propiedades antipsicóticas de los fármacos en animales no humanos. Este abordaje reemplaza el papel de ensayo y error de la serendipia en el

descubrimiento de medicamentos; en lugar de esto es posible iniciar un programa racional de selección de fármacos —por razones éticas, no sería posible conducir tal investigación en seres humanos—. Además, en los estudios con humanos, se puede mostrar que la PPI es sensible a procesos atencionales controlados (Filion, Dawson y Schell, 1993), que en sí mismos representan un déficit común en la esquizofrenia (para una reseña de esta literatura, véase Corr, Tynan y Kumari, 2002).

Ha sido posible desarrollar un modelo animal del filtrado sensorial deficiente utilizando PPI. Esta PPI se altera confiablemente en roedores mediante inyección de sustancias psicomiméticas (p. ej., anfetamina); estos efectos se revierten utilizando antipsicóticos y la capacidad de estos fármacos para restaurar la inhibición normal de sobresalto se correlaciona significativamente con su potencia antipsicótica (véase Swerdlow y Geyer, 1998). Es interesante destacar que la nicotina aumenta la PPI (véase Postma y Kumari, 2002) y esto quizás explique la alta frecuencia de tabaquismo entre los pacientes con esquizofrenia: tal vez sea un intento por remediar un filtrado sensoriomotor deficiente.

PPI y emoción

El uso de tales técnicas psicofisiológicas puede subrayar nuevas áreas de investigación. Por ejemplo, podría preguntarse: ¿los déficits en PPI en la esquizofrenia se relacionan específicamente con procesos cognoscitivos (p. ej., alteración de la modulación atencional) o con la emoción? El posible papel representado por la emoción se sugiere por observaciones como los efectos crónicos del trauma (p. ej., alteración de la PPI en el TEPT; Grillon y Morgan, 1996).

En una prueba experimental sobre esta hipótesis de la emoción, Grillon y Davis (1997) manipularon la amenaza de choque y la atención a estímulos en las modalidades auditiva, visual y táctil y encontraron una disminución gradual en PPI en la condición de amenaza de choque. Los autores sugieren que este efecto se debió a un déficit progresivo en el filtrado sensoriomotor, lo cual es producto de la naturaleza estresante de la anticipación del choque repetido (sin embargo, la medida de la ansiedad rasgo empleada en este estudio no se correlacionó de manera significativa con la PPI).

En dos muestras independientes, Corr, Tynan y Kumari (2002) encontraron que los rasgos de emocionalidad (en especial el neuroticismo) se correlacionaron con la PPI. Este hallazgo es importante cuando se ve en relación con el hallazgo de las mayores puntuaciones de neuroticismo en la esquizofrenia (Van Os y Jones, 2001). Estos datos hacen surgir la posibilidad de que parte de la varianza en PPI observada en los padecimientos psiquiátricos quizá se relacione con la emoción (para otros escritos acerca de la conexión entre esquizofrenia y PPI, véase Dahmen y Corr, 2004). Tales hallazgos indican precaución al interpretar los datos psicofisiológicos en relación con un trastorno psiquiátrico específico. Como señalan Hawk y Cook (2000, p. 6):

si el filtrado sensoriomotor está influido por el estado afectivo, entonces en los siguientes estudios sobre la PPI es necesario considerar al afecto; de otra manera, las diferencias en estado afectivo se vuelven una explicación alternativa de por qué ciertos grupos con un trastorno (p. ej., personas con esquizofrenia) muestran déficits en PPI.

Las medidas como la PPI no conducen a datos que carezcan de ambigüedades; lo que sí proporcionan es una manera sumamente sensible de sondear los sistemas cerebrales y someter a prueba experimental diferentes tipos de hipótesis. En el espíritu de un enfoque realmente científico, el método en sí no limita el rango de hipótesis que se pueden contrastar: es un método *progresivo* porque destaca nuevos problemas de investigación y ofrece una manera conveniente, aunque rigurosa, de someterlas a la prueba estricta del método experimental.

Movimientos oculares

En la esquizofrenia se observan deficiencias en movimientos oculares de seguimiento (SPEM) y en el ensayo antisacádico (véase capítulo 9). En ocasiones se considera que tales medidas representan un endofenotipo (Calkins y Iacono, 2000), que refleja disfunciones esenciales en la fisiopatología de la esquizofrenia (véase antes).

Movimientos oculares de seguimiento (SPEM)

El movimiento ocular de seguimiento (SPEM) sirve para mantener la imagen visual de un objeto en movimiento lento sobre la fovea; implica el movimiento de los ojos siguiendo la trayectoria del estímulo visual. La alteración en los SPEM ocurre en 50-80 por ciento de los pacientes con esquizofrenia y entre 30 y 40 por ciento de sus familiares en primer grado (esto se compara con aproximadamente 8 por ciento en los individuos sanos) (Lencer *et al.*, 2003; Levy *et al.*, 1993). Es importante decir que las alteraciones en SPEM muestran concordancia en gemelos MC *discordantes* para esquizofrenia (Holtzman *et al.*, 1980) —es decir, las alteraciones en movimientos oculares se observan en el gemelo idéntico que no tiene un diagnóstico de esquizofrenia—.

Ensayo antisacádico

Los movimientos oculares antisacádicos consisten en realizar una sacada en dirección opuesta al estímulo visual; este movimiento ocular implica la inhibición de la respuesta dominante relacionada con seguir el estímulo y la capacidad para mover los ojos con precisión a la posición correspondiente a la imagen de espejo del estímulo. El desempeño se define en función de: *a*) tasa de error (es decir, el porcentaje de movimientos incorrectos en dirección del estímulo); *b*) latencia de la respuesta correcta y *c*) precisión espacial (es decir, posición del ojo en relación con la posición contraria del estímulo meta).

Los pacientes con esquizofrenia presentan aumento en la tasa de error antisacádico, posiblemente vinculado con la disfunción prefrontal (McDowell y Clementz, 2001), y varios estudios han demostrado este déficit en familiares de pacientes con esquizofrenia (Curtis *et al.*, 2001; Karoumi *et al.*, 2001; Katsanis *et al.*, 1997).

Ettinger y cols. (2004) investigaron a los hermanos discordantes en cuanto a esquizofrenia. Se aplicaron SPEM y ensayos antisacádicos a 24 pacientes esquizofrénicos, 24 de sus hermanos y hermanas sanos y 24 controles sanos. La inclusión de los hermanos y controles sin el padecimiento psiquiátrico permitió aislar la variable de interés, es decir, parentesco genético con alguien que tenga esquizofrenia, en ausencia de otras variables potencialmente extrañas. Se pronosticó que los niveles de desempeño en SPEM y tareas antisacádicas de los hermanos se colocarían a la mitad entre los niveles de los pacientes y los controles, y así sucedió.

También es interesante señalar que los déficits en movimiento ocular se correlacionaron con esquizotipia en individuos sanos (O'Driscoll *et al.*, 1998). Los individuos esquizotípicos se encuentran en mayor riesgo de desarrollar esquizofrenia y, en consecuencia, se esperaría que presentaran una mayor frecuencia de endofenotipos relacionados con esta enfermedad. Es importante que, a diferencia de la PPI, las deficiencias en movimiento ocular en la esquizotipia no se asociaron con diferencias individuales en neuroticismo (o emocionalidad negativa) (Ettinger *et al.*, 2004). Finalmente, las alteraciones en movimientos oculares en los pacientes con esquizofrenia no son producto de los medicamentos antipsicóticos (Ettinger y Kumari, 2003).

En conjunto, estos hallazgos sustentan el concepto de que los déficits en movimientos oculares no son un marcador de estado del proceso patológico esquizofrénico sino, más

bien, un reflejo de susceptibilidad genética para la esquizofrenia (ya que los familiares en primer grado comparten cerca de 50% de sus genes). Por tanto, es posible estudiar estos déficits para obtener una comprensión no sólo de la fisiopatología de la esquizofrenia, sino también de las bases genéticas de la enfermedad.

Sin embargo, sigue siendo posible que los déficits en movimientos oculares observados en la esquizofrenia sean resultado de una fisiopatología común (es decir, los déficits neurológicos asociados con los síntomas también están implicados en la regulación de los movimientos oculares; por ejemplo, áreas frontales del cerebro) o que sean sensibles al estado del trastorno (p. ej., problemas de atención). No obstante, el hallazgo de un patrón similar de déficits en los familiares no afectados (“sanos”) de los pacientes con esquizofrenia se contrapone a estas posibilidades. En cualquier caso, mucho ha de aprenderse del estudio de este patrón de alteraciones en los pacientes con esquizofrenia, sus familiares biológicos e individuos en los que se identifique alto riesgo de desarrollar una psicosis.



PREGÚNTASE

¿Cuáles son las ventajas del enfoque de endofenotipos con respecto al abordaje convencional, basado en síntomas, para la esquizofrenia?

Psicofarmacología

El descubrimiento de fármacos eficaces para el tratamiento de la esquizofrenia (“antipsicóticos”) fue revolucionario; luego de un corto tiempo de su descubrimiento, los pacientes recibieron alivio para muchas de sus desgracias y, en algunos casos, se restauró el estado de los pacientes a sus niveles previos de funcionamiento —hasta 90% de los pacientes que tienen un primer episodio derivan un beneficio en términos de reducción de síntomas (Robinson *et al.*, 1999)—. En años recientes se han desarrollado clases más nuevas de agentes antipsicóticos que han mejorado aún más la perspectiva clínica. El número de pacientes afectados y los costos del tratamiento a largo plazo han dado por resultado que la psicofarmacología de la esquizofrenia sea una de las cuestiones más estudiadas en psiquiatría.

La dopamina se ha identificado como el neurotransmisor clave en los diversos síntomas de la esquizofrenia. Como se analizará después, la participación de las diversas vías de la dopamina explica por qué existen alteraciones en tantas funciones psicológicas. La “hipótesis de la dopamina acerca de la esquizofrenia” (Carlsson, 1978) ha recibido apoyo de las siguientes observaciones: *a*) los fármacos antipsicóticos (en especial la clase más antigua de sustancias convencionales) bloquean los receptores de dopamina (especialmente D₂) y *b*) los agentes dopaminérgicos (agonistas) (p. ej., anfetamina y cocaína) son *psicotomiméticos* —es decir, producen síntomas similares a los psicóticos (en especial, psicosis paranoide) o exageran los síntomas existentes. Como se muestra más adelante, los estudios neuroimagenológicos apoyan la idea de un deterioro en las vías dopaminérgicas. Antes de seguir adelante, es importante señalar que no todos los síntomas de la esquizofrenia encajan perfectamente con la hipótesis de la dopamina y ahora se está volviendo claro que otros sistemas neuroquímicos participan en esta enfermedad.

Existen dos clases amplias de agentes antipsicóticos, denominados “típicos” y “atípicos”. Estas clases tienen diferentes perfiles farmacológicos, incluyendo efectos secundarios adversos.

Típicos: bloqueo de dopamina

La primera clase de antipsicóticos —como el desarrollo de muchos fármacos— se basó en observación casual. En la década de 1950 se descubrió que el supuesto antihistamínico clorpromacina tenía propiedades antipsicóticas cuando se empleaba en pacientes con

esquizofrenia. Entonces se sometió a prueba a través de estudios clínicos controlados (véase capítulo 12) para confirmar su eficacia para el tratamiento de la esquizofrenia. En esa época, los agentes antipsicóticos causaban *neurolepsia*, que hace más lentos los movimientos motores; este efecto conductual fue una de las primeras medidas de detección para identificar los supuestos antipsicóticos en animales no humanos. Por esta razón, la primera clase de antipsicóticos se denominaron *neurolépticos* —estos efectos de la dopamina están mediados por la vía dopaminérgica nigroestriada (otros efectos, incluyendo la tranquilización emocional y la indiferencia afectiva, probablemente están mediados por otras vías dopaminérgicas; véase más adelante)—.

Para la década de 1970 ya se sabía que todos los neurolépticos con propiedades antipsicóticas bloquean los receptores de dopamina (D_2), en especial las vías dopaminérgicas mesolímbicas. El bloqueo en las otras vías da lugar a efectos secundarios (es decir, vías dopaminérgicas mesolímbicas y nigroestriadas: figura 16.3; véase después), donde el bloqueo de la actividad de la dopamina conduce a síntomas negativos; este es el *síndrome de déficit inducido por neurolépticos*.

El doctor Peter Chadwick (1992, p. 42), a quien se mantuvo con una dosis baja de un neuroléptico típico (haloperidol) para controlar su psicosis (véase antes), afirmó lo siguiente:

no existe manera, según creo, de que pudiese haber recuperado un estado mental racional claro y convencional... sin los fármacos antipsicóticos. [...] Personalmente podría confirmar que, sin importar qué puedan decir los inconformes, deberían ser el fundamento del tratamiento.

Las desventajas asociadas con los antipsicóticos típicos se relacionan con su bloqueo indiscriminado de todos los receptores D_2 , lo cual conduce a una variedad de trastornos motores indeseables; si fuera posible bloquear únicamente los receptores en aquellas vías dopaminérgicas asociadas con la mejoría clínica y no en las vías asociadas con los efectos secundarios adversos, entonces se mejoraría considerablemente el perfil clínico de estas sustancias. Tampoco resultan muy eficaces para reducir los síntomas negativos y, con el tiempo, muchos pacientes desarrollan un patrón de falta de respuesta. La clase más novedosa de antipsicóticos atípicos, que se discuten adelante, ha superado en gran medida estos problemas.

Tabaquismo y dopamina

Es interesante señalar que los pacientes con esquizofrenia fuman intensamente (Margoless *et al.*, 2004). Se pensaba que este hábito estaba motivado por el aburrimiento, pero ahora se sospecha que es una forma de automedicación: la nicotina conduce a la liberación de dopamina y, por tanto, a una reducción en los efectos secundarios adversos del bloqueo de D_2 ; sin embargo, el costo de este hábito es un empeoramiento de los síntomas. Esta hipótesis de la automedicación se sustenta en el hallazgo de que los pacientes fumadores, en comparación con controles, tienen un nivel significativamente más alto de metabolitos de la nicotina, lo cual sugiere que los pacientes consumen dosis más altas de nicotina, probablemente a través de la inhalación profunda del humo de los cigarrillos (Olinck, Young y Freedman, 1997). Algunos estudios sugieren que los pacientes con esquizofrenia fuman como un intento por automedicarse para controlar los síntomas psicóticos (Postma y Kumari, 2002), en especial los síntomas negativos, las dificultades cognitivas y, a veces, los efectos secundarios extrapiramidales de los fármacos antipsicóticos (Adler *et al.*, 1993). Existe evidencia de que la nicotina revierte algunos de los efectos secundarios adversos de los antipsicóticos típicos (Levin *et al.*, 1996).

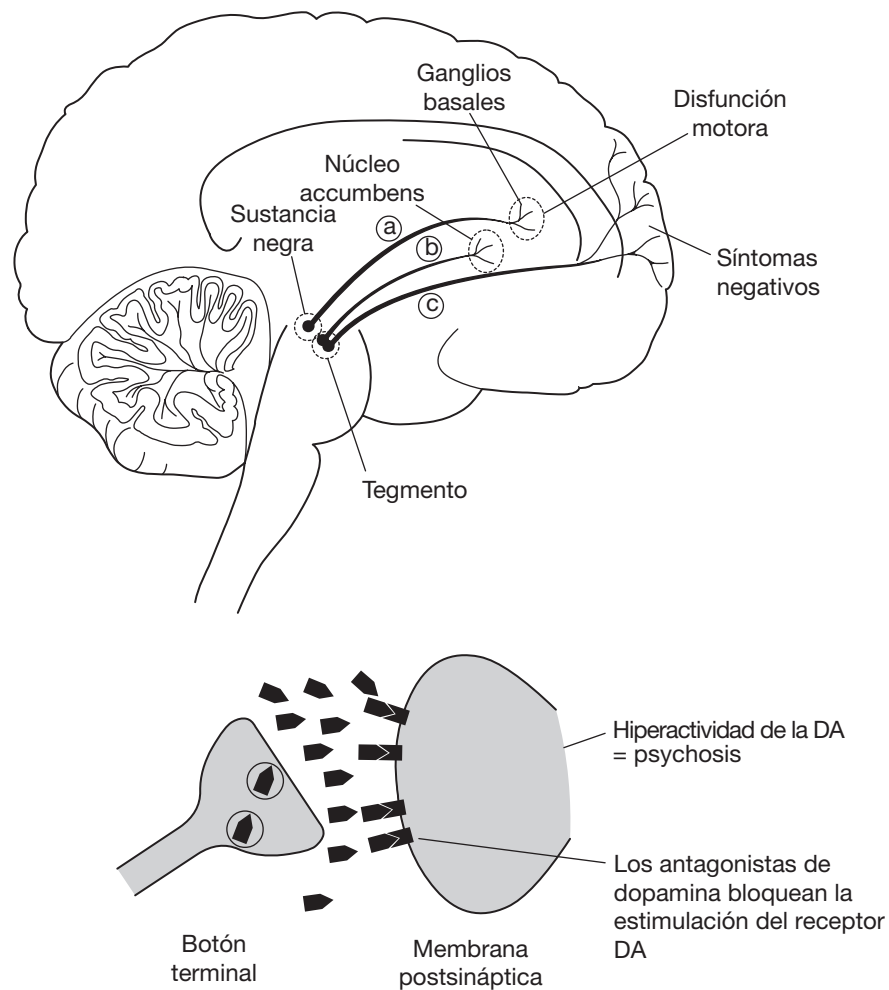


FIGURA 16.3

Modo de acción de los antipsicóticos típicos. Existen tres vías dopaminérgicas principales en el cerebro: *a) nigroestriada*, cuyos axones terminan en los ganglios basales; *b) mesolímbica*, cuyos axones terminan en el núcleo accumbens y *c) mesocortical*, cuyos axones terminan en la corteza. (Una cuarta vía dopaminérgica es la tuberoinfundibular, que controla la liberación de prolactina —se proyecta del hipotálamo a la hipófisis anterior—.) El modelo clásico de acción de los fármacos típicos consiste en bloquear los receptores de dopamina que están en un estado hiperactivo que conduce a la psicosis.

Atípicos: bloqueo de 5-HT

En años recientes se ha visto la desaparición de los antipsicóticos típicos a favor de la clase más nueva de antipsicóticos conocidos como “atípicos” —esta clase se define a veces como antagonistas combinados de 5-HT-dopamina (también llamados antagonistas de serotonina-dopamina; ASD)—. Todos los ASD comparten los mismos efectos: *a)* antagonizan la 5-HT-dopamina; *b)* provocan menos disfunciones motoras y *c)* son eficaces para síntomas positivos y negativos. Los cinco principales atípicos son clozapina, risperidona, olanzapina, quetiapina y ziprasidona. Debido a sus efectos secundarios, el primer atípico, la clozapina, se utilizó inicialmente sólo en pacientes resistentes al tratamiento y para tratar los síntomas negativos; ahora los atípicos (que varían en cuanto a efectos secundarios) se utilizan como tratamiento de primera línea. Los atípicos también son eficaces como estabilizadores del estado de ánimo en la depresión bipolar. A diferencia de los antipsicóticos típicos, existen ciertas indicaciones de que los atípicos mejoran las

funciones cognoscitivas en los pacientes (Keefe *et al.*, 1999). Sin embargo, debe tenerse en mente que los fármacos atípicos tienen varias acciones y que el supuesto antagonismo de serotonina-dopamina sigue siendo una hipótesis. Aún no está claro cómo funcionan precisamente los atípicos.

A diferencia de los efectos de la 5-HT en la depresión y ansiedad, en el caso de la esquizofrenia la serotonina funciona interactuando con los receptores de dopamina, bloqueando su liberación. Específicamente, bloquean los receptores de D₂ al igual que los receptores de 5-HT_{2A} (a este respecto, los diferentes atípicos tienen diferentes perfiles de dopamina y 5-HT).

Vías dopaminérgicas

La 5-HT tiene importantes efectos en la modulación de la actividad de la dopamina, pero estos efectos varían dependiendo de las tres vías dopaminérgicas. Para comprender la acción de los agentes atípicos, sería útil comprender las diferentes formas de antagonismo de 5-HT-dopamina en cada una de las tres principales vías dopaminérgicas —pero, como se indicó antes, no se sabe con precisión cómo funcionan los atípicos (este modelo nos da una manera de analizar los posibles mecanismos)—. Es importante indicar que la comprensión de la acción independiente de estos sistemas explica el conjunto diverso de síntomas observado en la esquizofrenia. Por desgracia, aún así estos tres sistemas no se enlazan claramente con las tres dimensiones de síntomas *positivos*, *negativos* y *cognitivos* que se discutieron antes.

Vía dopaminérgica mesolímbica

La *vía dopaminérgica mesolímbica* tiene cuerpos celulares dopaminérgicos localizados en el área tegmental ventral (ATV) del tallo cerebral y estos axones se proyectan y terminan en las áreas límbicas del encéfalo (p. ej., núcleo accumbens). La hiperactividad de esta vía se ha asociado con la conducta emocional y los síntomas positivos observados en la esquizofrenia, en especial las alucinaciones auditivas.

Vía dopaminérgica nigroestriada

La *vía dopaminérgica nigroestriada* tiene cuerpos celulares localizados en la sustancia negra del tallo cerebral y sus neuronas se proyectan a los ganglios basales (específicamente el cuerpo estriado). Este sistema controla los movimientos motores y es donde se encuentra el déficit principal en la enfermedad de Parkinson. Se considera que la hiperactividad en este sistema subyace a los trastornos de movimiento como los tics, y el bloqueo crónico de los receptores de D₂ (p. ej., a través de los antipsicóticos) con frecuencia da por resultado trastornos motores, principalmente la *discinesia tardía* inducida por fármacos (p. ej., protrusiones de la lengua y gesticulación facial), al igual que movimientos espasmódicos. Se piensa que la discinesia tardía es resultado de regulación ascendente (hipersensibilidad; aumento en número) de receptores de dopamina como una forma de regulación para compensar la reducción en la actividad de la dopamina debido a bloqueo de D₂ inducido por los medicamentos (Jeste *et al.*, 1999). Este es uno de los principales sistemas que sufre afectación debida a los antipsicóticos típicos que provocan efectos secundarios indeseables.

Vía dopaminérgica mesocortical

La *vía dopaminérgica mesocortical* tiene sus cuerpos celulares localizados en el ATV, cerca de los cuerpos celulares de las neuronas de dopamina de las vías dopaminérgicas

mesolímbicas. A diferencia de estas últimas, la vía mesocortical proyecta a la corteza cerebral. Se piensa que los síntomas negativos de la esquizofrenia, al igual que algunos de los problemas cognoscitivos, son resultado de un déficit de dopamina en las áreas de proyección mesocorticales, como la corteza prefrontal dorsolateral que participa en varias funciones cognoscitivas. Una idea es que este déficit de dopamina es resultado del agotamiento de una actividad dopaminérgica previamente hiperactiva que da lugar a los síntomas positivos en la primera fase de la enfermedad.

La 5-HT inhibe la liberación de dopamina; en consecuencia, el bloqueo de 5-HT_{2A} estimula la liberación de dopamina. Sin embargo, los atípicos también bloquean los receptores D₂, lo cual inhibe la liberación de dopamina. De este modo, los ASD tanto activan (a través del bloqueo de 5-HT_{2A}) como inhiben la liberación de dopamina (a través del bloqueo de los receptores D₂). El resultado neto de este estira y afloja depende de la vía dopaminérgica específica.

Las tres vías dopaminérgicas tienen diferentes patrones de antagonismo 5HT_{2A}-D₂. En aquellos sistemas donde el bloqueo de D₂ es menos deseable —en las vías dopaminérgicas nigroestriada (déficit motores) y mesocortical (síntomas negativos y déficits cognoscitivos)— la 5HT_{2A}-D₂ garantiza que el bloqueo de receptores de 5HT_{2A} tenga más efecto de liberación de dopamina que el bloqueo de D₂ tiene sobre la reducción de liberación de dopamina (en contraste, en el caso de los antipsicóticos típicos, el bloqueo de D₂ gana en todas las vías dopaminérgicas, lo cual conduce a efectos secundarios adversos). En el sistema mesolímbico existe una reducción neta en la liberación de dopamina y, por tanto, una mejoría en los síntomas negativos (figura 16.4).

El modo preciso de acción de los fármacos atípicos es complejo: todos tienen diferentes grados de antagonismo 5-HT-DA y todos afectan a otros receptores (D₁, D₃, D₄, al igual que numerosos receptores de 5-HT, sin mencionar receptores de acetilcolina y norepinefrina). También debería recordarse que la respuesta en cierto paciente quizá difiera notablemente del tipo de respuesta promedio. El truco terapéutico consiste en equilibrar los efectos positivos del agente con sus efectos secundarios adversos (generalmente imposibles de pronosticar) —de nuevo, la psicofarmacogenética es importante en la predicción de estos efectos secundarios (véase capítulo 12)—.



PREGÚNTASE

¿La eficacia de los fármacos indica que la esquizofrenia es causada por una disfunción neuroquímica?

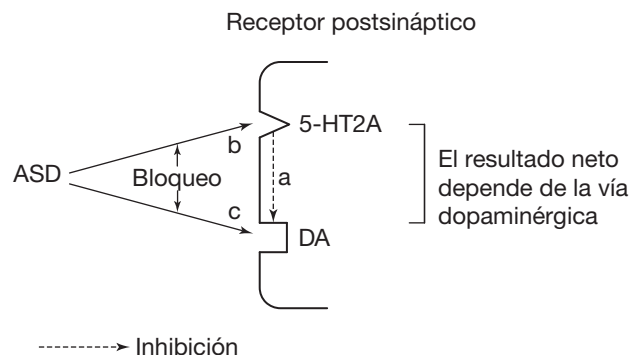


FIGURA 16.4

El antagonismo serotonina (5HT)-dopamina (ASD) tiene diferentes efectos sobre las tres vías dopaminérgicas principales. Primero, la serotonina inhibe la liberación de dopamina (DA) a); pero el ASD bloquea al receptor postsináptico de 5-HT_{2A} que libera el freno de 5-HT sobre la dopamina b). No obstante, los ASD también bloquean los receptores de dopamina c) y el resultado neto de este "estire y afloje" es lo que produce la reducción neta en dopamina. El hecho de que este estire y afloje sea diferente en cada vía dopaminérgica conduce al perfil favorable de los agentes atípicos: gran reducción en la vía dopaminérgica mesolímbica (productora de psicosis) y menos reducción en las vías dopaminérgicas mesocortical y nigroestriada y, por tanto, menos efectos secundarios adversos.

Hipótesis del neurodesarrollo

El capítulo 12 analizó el papel del desarrollo cerebral temprano en las anomalías. Existe la sospecha de que tales anomalías son importantes en la esquizofrenia. Esta hipótesis del neurodesarrollo (Murray y Lewis, 1987; Weinberg, 1987, 1995), que afirma que las anomalías del neurodesarrollo se compensan hasta el inicio de la vida adulta, se apoya en la evidencia acerca de una mayor incidencia de esquizofrenia en fetos expuestos a diversos tipos de agresiones (ambientes estresantes; Van Os y Selten, 1998), infecciones (p. ej., influenza materna durante el embarazo; Takei *et al.*, 1996) y complicaciones obstétricas (véase Gunduz *et al.*, 1999). Aunque los efectos genéticos sobre la organización cerebral comienzan pronto, existe la hipótesis de que los síntomas, que típicamente no ocurren sino hasta la adolescencia y adultez temprana, se desarrollan cuando el cerebro poda sus sinapsis.

Los déficits del neurodesarrollo podrían provenir de una variedad de fuentes: *a)* efectos tóxicos sobre las neuronas; *b)* nutrientes inadecuados; *c)* muerte celular programada inapropiada; *d)* migración neuronal deficiente y *e)* conexiones sinápticas inadecuadas (véase capítulo 12). De hecho, podría estar implicado cualquier aspecto del funcionamiento neuronal, incluyendo el apoyo de la glía. Este abordaje ayuda a explicar los procesos neurofisiológicos subyacentes a la vulnerabilidad genética que corresponden a los procesos neuronales.

Si se puede identificar el proceso patológico preciso, entonces la intervención psicofarmacológica temprana podría ser eficaz para bloquear el progreso del trastorno. Sin embargo, sería necesario tener alguna herramienta diagnóstica para identificar a los individuos vulnerables (es posible que las pruebas genéticas sean un buen candidato). Si se pudiera identificar la base genética molecular de estos efectos y el mecanismo fuese relativamente directo, entonces sería posible moderar los efectos de estos genes, ya sea apagándolos (es decir, previniendo su expresión dentro de las proteínas) o interviniendo en una etapa apropiada durante la síntesis de proteínas.

Neuroimagenología

Existe una literatura considerable y de crecimiento progresivo que proporciona nuevos discernimientos acerca de la neurobiología de la esquizofrenia; específicamente se han identificado varias anomalías estructurales y funcionales que señalan a déficits subyacentes esenciales, en especial en pacientes que presentan un primer episodio y en sus familiares biológicos. Las técnicas de neuroimagen han resultado especialmente útiles para investigar los procesos cerebrales en individuos no afectados que están en alto riesgo de desarrollar un trastorno explícito y ha resultado informativo comparar estos grupos de alto riesgo, no afectados, tanto con: *a)* pacientes agudos en un primer episodio como *b)* pacientes crónicos con episodios múltiples. Otro abordaje consiste en examinar a los gemelos MC (no afectados) de pacientes con esquizofrenia: éstos tienen el mismo ADN, pero diferentes fenotipos clínicos, y también es posible examinar a individuos de la población general que obtienen puntuaciones altas en diversas medidas de propensión a la psicosis (p. ej., esquizotipia; véase adelante).

La siguiente sección examina la literatura sobre neuroimagenología estructural (anatómica) y funcional. Los detalles técnicos de las diferentes tecnologías de neuroimagen se describen en el capítulo 10.



¿Por qué se sospecha que la esquizofrenia es un trastorno del neurodesarrollo?

Neuroimágenes estructurales

Utilizando TC, Johnstone y cols. (1976) llevaron a cabo uno de los primeros rastreos cerebrales de pacientes con esquizofrenia. Esta investigación reveló aumento en el tamaño del tercer ventrículo, de los ventrículos laterales y de los surcos corticales (p. ej., cisura de Silvio), un hallazgo que se ha reproducido muchas veces (Whalley *et al.*, 1999). Tales datos son importantes porque existen asociaciones entre el volumen de regiones encefálicas específicas y las funciones cognoscitivas (Nasrallah *et al.*, 1983). El agrandamiento ventricular se asocia en particular con mayor duración de la enfermedad, síntomas negativos más intensos y deterioro en funciones cognoscitivas (Kemali *et al.*, 1985); no obstante, no todos los pacientes con esquizofrenia muestran este aumento en el tamaño de los ventrículos durante el curso de su enfermedad y aquellos que lo presentan sí parecen tener un funcionamiento social más deficiente.

Los estudios con IRM estructural apoyan los hallazgos de la TC. Es particularmente significativo que el agrandamiento ventricular y de los surcos se encuentre en pacientes con un primer episodio (p. ej., Degreef *et al.*, 1992), lo cual sugiere que quizás éste sea un marcador morfológico de la enfermedad y no simplemente una consecuencia de la enfermedad en sí —esta hipótesis se sustenta en la observación del aumento en el tamaño ventricular en adolescentes no afectados que están en alto riesgo de desarrollar el trastorno (p. ej., Cannon *et al.*, 1993). También existe evidencia de reducción en el volumen del lóbulo frontal; más específicamente en la corteza prefrontal (es posible que algunas regiones frontales tengan mayor tamaño, no menor). Muchos estudios han informado reducción en el volumen del lóbulo temporal, y las estructuras del sistema límbico (hipocampo, amígdala y corteza entorrinal) también muestran volumen reducido. McCarley y cols. (1999) y Wright y cols. (2000) presentan metaanálisis de esta literatura. Sharma y Chitnis (2000) tienen un excelente resumen.

En relación con el filtrado sensoriomotor (p. ej., PPI) y el procesamiento sensorial en general, el tálamo ha sido punto de interés (véase capítulo 5). Ettinger y cols. (2001) investigaron los volúmenes talámicos en un grupo de pacientes que experimentaban su primer episodio psicótico. Los resultados mostraron que los volúmenes talámicos eran menores en aquellos pacientes que estaban al inicio del brote de la enfermedad. Tales estudios muestran cómo se pueden utilizar supuestos endofenotipos (PPI) para indicar posibles estructuras disfuncionales en el cerebro psicótico que entonces pueden someterse a prueba a través de técnicas de neuroimagen.

Estudios funcionales

Liddle y cols. (1992) compararon los síntomas y el flujo sanguíneo cerebral regional (FSCr) utilizando TEP. El factor de “pobreza psicomotora” se caracterizó por reducción en la actividad en la corteza prefrontal dorsolateral izquierda (hipofrontalidad) y giro cingulado anterior. Esto proporcionó evidencia para la idea de que los síntomas negativos de la esquizofrenia se relacionan con actividad reducida de los lóbulos frontales. El factor de “desorganización” se asoció con reducción en flujo sanguíneo a la corteza prefrontal derecha, junto con actividad reducida en el lóbulo temporal, la cual se asocia con la producción de habla. Un factor de “distorsión de la realidad” se correlacionó positivamente con el flujo sanguíneo a la región del hipocampo y la corteza prefrontal izquierda. Estos datos señalan a las vías específicas para los tres conjuntos principales de síntomas.

En términos de la corteza cingulada anterior, considérese el estudio de Blackwood y cols. (2004). Estos investigadores escanearon a dos grupos de participantes: *a*) ocho varones con un diagnóstico de esquizofrenia que presentaban delirios al momento de

la prueba y *b*) ocho controles equiparados según la edad. Durante el rastreo, a los participantes se les presentaron afirmaciones neutras o afirmaciones amenazantes, algunas de las cuales tenían el potencial de hacer referencia a la persona. Este diseño factorial produjo cuatro conjuntos de condiciones: *a*) amenazante/referencia potencial (p. ej., “Es un mentiroso”); *b*) amenazante/sin referencia (p. ej., “Clive es un mentiroso”); *c*) neutra/referencia potencial (p. ej., “Está descansando”) y *d*) neutra/sin referencia (p. ej., “Clive está descansando”) (ninguno de los participantes se llamaba Clive). Después de cada afirmación, los participantes tenían que decidir si sentían que la afirmación hacía referencia a ellos o no. En cuanto a las respuestas verbales, hubo poca evidencia de una diferencia sistemática entre los grupos. No obstante, en cuanto a las neuroimágenes, sí se encontraron diferencias significativas. Al leer las afirmaciones con referencia potencial a su persona, los participantes delirantes mostraron atenuación en activación de la corteza cingulada anterior en comparación con los controles. Por otro lado, la corteza cingulada posterior mostró el patrón contrario: mayor activación en los participantes delirantes ante las afirmaciones referenciales. Los autores interpretan la menor activación de la corteza cingulada anterior en términos del deterioro de la autorreflexión en el estado delirante.

Hipofrontalidad

Spence y cols. (1998) realizaron un estudio con TEP durante la fase aguda y después de nuevo durante la remisión. La corteza prefrontal dorsolateral presentó actividad reducida durante la fase aguda, pero luego de 4 a 6 semanas, cuando los síntomas estaban mejorando, hubo un aumento en flujo sanguíneo a estas regiones. Este tipo de datos sugieren que la hipofrontalidad es un *estado*, no un *rasgo*, de la esquizofrenia. Weinberger, Berman y Zec (1986) utilizaron TEP para examinar la actividad cerebral en pacientes con esquizofrenia durante el desempeño en la WCST, una prueba del funcionamiento ejecutivo que se considera que refleja las funciones corticales prefrontales.

Al utilizar IRMf, Stevens y cols. (1998) encontraron que, en tanto que los controles sanos mostraban aumento en la actividad en el giro frontal inferior izquierdo al utilizar memoria de trabajo tanto verbal como no verbal, este patrón de activación estaba reducido en los pacientes con esquizofrenia (también había una reducción de la activación en algunas áreas temporales). Dados los estudios estructurales del volumen reducido en el lóbulo temporal, tales hallazgos implican a esta región en los déficits y síntomas cognoscitivos asociados con la esquizofrenia.

Modelo de lesión vs. desconectividad funcional

Muchos estudios de neuroimagenología han adoptado la postura implícita de un “modelo de lesión” en cuanto a la fisiopatología de la esquizofrenia: es decir, existen regiones específicas que son disfuncionales. Como resultado de las técnicas más sofisticadas de neuroimagen, al igual que de los diseños experimentales más desarrollados y de los avances en el conocimiento básico en neurociencias, ahora existe un mayor énfasis en la “disconectividad funcional”: es decir, es importante la actividad integrada entre varias regiones (Andreasen, Paradiso y O’Leary, 1998). Una manera de evaluar tal desconectividad consiste en realizar un análisis estructural para buscar las discrepancias entre regiones cerebrales relacionadas; otra manera es evaluar la integridad de las funciones asociadas con regiones interrelacionadas. Como ocurre con frecuencia, estas dos áreas representan maneras diferentes, aunque complementarias, de ver el mismo problema.

Como un ejemplo de la hipótesis de la desconectividad funcional, Wiser y cols. (1998) utilizaron TEP para estudiar el FSCr durante el desempeño en una tarea de memoria. Aunque el desempeño era el mismo entre pacientes con esquizofrenia y controles,

ambos grupos mostraron diferentes patrones de activación. Wiser y cols. afirmaron que estos datos sustentan la idea de la “dismetría cognoscitiva”, que es la perturbación de la interacción entre las funciones corticales (especialmente frontales). En una prueba de esta hipótesis, Jennings y cols. (1998) utilizaron TEP de la actividad cerebral regional durante una tarea de procesamiento semántico: en controles sanos, las reacciones se conectaban positivamente (es decir, el aumento en la actividad en una región conducía a un aumento en la acción de otra región), pero en los pacientes con esquizofrenia, estas áreas tenían una correlación negativa. Tales observaciones señalan a un rompimiento en la conectividad usual de las áreas cerebrales.

Estudio funcional de los fármacos

Debido a que es posible realizar rastreos de los pacientes en varias ocasiones, la tecnología de IRM se puede utilizar para determinar el fármaco óptimo a utilizar, evaluado en términos de la restauración de los patrones de activación funcional del cerebro, en lugar de depender de la tecnología de ensayo y error que se utiliza convencionalmente. La determinación de perfiles farmacológicos específicos y de funciones cognoscitivas específicas también ayudaría a recetar los medicamentos más apropiados para el patrón determinado de síntomas (incluyendo deterioro cognoscitivo) en los pacientes. Los avances en la comprensión de las bases etiológicas de la esquizofrenia también recibirían mucha ayuda de las pruebas imagenológicas con los pacientes durante la remisión y recaída a fin de distinguir los procesos causales subyacentes de las consecuencias funcionales de la sintomatología. Varios estudios han utilizado las neuroimágenes para examinar los efectos de los agentes antipsicóticos.

En un estudio con IRMf, se realizaron rastreos de los pacientes que recibían medicamentos típicos; después, a la mitad de los pacientes se les cambió a risperidona atípica (la otra mitad se mantuvo con el antipsicótico típico). Seis semanas después, de nuevo se realizaron rastreos con los pacientes. Los resultados mostraron que los pacientes que cambiaron a risperidona presentaron aumento en las respuestas BOLD en la corteza prefrontal dorsolateral derecha y en el área motora complementaria (AMC) (Honey *et al.*, 1999).

Broich y cols. (1998) examinaron la actividad de los fármacos típicos y atípicos en los receptores de dopamina utilizando SPECT. Los pacientes que recibían antipsicóticos típicos tenían niveles mucho más altos de bloqueo en receptores D_2 en el cuerpo estriado y una incidencia más alta de efectos secundarios motores, en comparación con pacientes con esquizofrenia que no recibían medicamentos o que estaban bajo tratamiento con clozapina.

Kapur y cols. (1998) estudiaron las características de enlace con los receptores de dopamina y 5-HT de diversos antipsicóticos y la relación entre ocupación del receptor, síntomas y efectos secundarios (se emplearon diferentes dosis del agente atípico olanzapina). Incluso a dosis baja, este fármaco atípico bloqueó casi todos los receptores corticales de 5-HT_{2A}; pero el bloqueo de los receptores D_2 se relacionó con la dosis.

Estudio funcional de la genética

El hecho de que las tasas de concordancia para la esquizofrenia en gemelos MC no sea de 100 por ciento apoya la influencia de factores no genéticos en la etiología de este padecimiento e indica que es posible que los genes operen confiriendo mayor sensibilidad cerebral a los factores ambientales (p. ej., infección). Dado que quizá los gemelos MC tengan coriones o amniones (es decir, los sacos membranosos que cubren al feto) completamente independientes, existen varios factores que podrían explicar la discordancia entre estos gemelos: *a*) cambios en cromosomas o cambios de genes o *b*) diferencias en

circulación sanguínea y oxigenación durante la gestación y al nacer, lo cual conduce a exposición diferencial ante agentes infecciosos, fármacos o químicos durante la gestación. Existe cierta evidencia que muestra que es más probable que los gemelos concordantes (es decir, cuando ambos gemelos tienen un diagnóstico de esquizofrenia) hayan compartido tanto un saco fetal como la placenta (Davis y Phelps, 1995). Las imágenes cerebrales se han utilizado para estudiar las relaciones familiares con la esperanza de identificar factores genéticos de riesgo.

Un alto porcentaje de genes se expresa directamente en el cerebro (aproximadamente 30 por ciento; es decir, cerca de 10 000 genes); por tanto, es posible esperar que las variaciones en estos genes influyan en el desarrollo y función del cerebro. Los estudios volumétricos con gemelos MC y DC muestran que las diferencias en volumen encefálico tienen una fuerte influencia genética (Bartley, Jones y Weinberger, 1997; Pennington *et al.*, 2000). De este modo, las imágenes cerebrales de gemelos MC afectados y no afectados proporcionan una importante manera de investigar las contribuciones relativas genéticas y ambientales sobre la esquizofrenia.

Los rastreos de gemelos discordantes en cuanto a esquizofrenia revelan que el gemelo afectado muestra anomalías estructurales más pronunciadas que el gemelo no afectado (p. ej., Noga *et al.*, 1996). Berman y cols. (1992) utilizaron TEP para estudiar el flujo sanguíneo regional durante el desempeño en la WCST e informaron hipofrontalidad en el gemelo afectado (es decir, reducción en la actividad de las áreas prefrontales). Las pruebas neuropsicológicas también revelan mayor alteración en el gemelo afectado, aunque a menudo el gemelo sin afectación tiene ligeramente más alteración que los controles sanos. Tales datos señalan a una base genética de la esquizofrenia pero también a factores adicionales que conducen a la expresión manifiesta de la psicosis.

Presuntos portadores obligados

Los estudios sobre familias con múltiples generaciones afectadas por la esquizofrenia ofrecen un discernimiento acerca de su patogénesis. Es frecuente que en estas familias se pueda identificar un *presunto portador obligado*: alguien de quien se supone que porta el gen o genes de la esquizofrenia pero que no muestra afectación. Entonces se pueden llevar a cabo estudios imagenológicos estructurales y funcionales en la familia para hacer el intento de identificar las anomalías *rasgo* en el portador obligado. Tales hallazgos muestran que los portadores obligados y hermanos sin afectación tienen algunas de las anomalías estructurales asociadas con la esquizofrenia; es interesante señalar que los presuntos portadores obligados tienen un mayor volumen ventricular lateral, pérdida de la asimetría cerebral normal (véase adelante) y reducción en el volumen en las áreas límbicas, que quizá muestren una predisposición genética a la esquizofrenia (Sharma y Chitnis, 2000).

Problemas con la interpretación

Para lograr un mapeo sin ambigüedades de la relación entre región y función en el cerebro normal, primero es necesario comprender a profundidad las funciones cognitivas, pero nuestro conocimiento sigue siendo rudimentario. En el caso de los estados cerebrales alterados, el problema es más difícil. Por ejemplo, cuando un paciente con esquizofrenia realiza una tarea cognoscitiva, es posible que utilice estrategias diferentes de las empleadas por un individuo sano. Esta posibilidad dificulta la interpretación de la relación entre estructura y función. Como señaló Fletcher (2004, p. 579).

Es posible que un estudio de neuroimagen funcional proporcione con toda seguridad un indicador de patología pero, por sí misma, una IRMf que, digamos, muestre que



PREGÚNTASE

¿Cómo se utilizan las neuroimágenes para revelar las bases causales subyacentes de la esquizofrenia?

una atenuación en la activación en el lóbulo temporal relacionada con el lenguaje es característica de la esquizofrenia no representa mayor prueba de que el lóbulo temporal albergue una anomalía causal esencial en la esquizofrenia de lo que un tiempo de reacción más lento indicaría que los tiempos de reacción lentos causan la esquizofrenia.

La inferencia causal también es un problema. Una relación estructura-función puede reflejar uno de tres mecanismos: la región cerebral identificada puede ser: *a*) la causa del trastorno; *b*) una consecuencia del trastorno o *c*) una compensación para el trastorno. De este modo, se requiere precaución al interpretar diferencias entre estructura y función.

Genética cuantitativa

Muchos estudios han confirmado la contribución genética a la esquizofrenia. Como ya se señaló, las tasas de concordancia son significativamente más altas en gemelos MC, en comparación con gemelos DC. Gottesman y Shields (1982), al utilizar los datos de cerca de 40 estudios familiares que abarcaron todo el siglo veinte, pudieron mostrar que la esquizofrenia es mayor en los familiares biológicos de sujetos con el trastorno. Aunque el riesgo durante el curso de la vida en la población general es de cerca de 1%, este riesgo es del 10% en los hermanos y del 13% en los hijos de sujetos afectados. En una reseña de siete estudios metodológicamente modernos, sigue encontrándose un aumento de aproximadamente 10 veces en el riesgo de presentar esquizofrenia en los familiares en primer grado (Kendler y Diehl, 1993). Parece ser que los genes compartidos, más que el ambiente compartido, subyacen al aumento en el riesgo para los familiares (McGuffin *et al.*, 1994). La tasa de concordancia de probandos para la esquizofrenia en pares de gemelos MC es de 41-65% (media aprox. de 50%) en comparación con 0-28% (media aprox. de 10%) para gemelos DC, que corresponde a estimados de heredabilidad de 80-85% (Cardno y Gottesman, 2000).

Es importante señalar que los estudios de adopción muestran que el aumento en el riesgo de esquizofrenia proviene del progenitor biológico, no de los padres adoptivos (Heston, 1966; Kendler, Gruenberg y Kinney, 1994; Kety *et al.*, 1994; Rosenthal *et al.*, 1971; Wender *et al.*, 1974); este último hallazgo hace a un lado la posibilidad de que el ambiente familiar sea el principal responsable del desarrollo de la esquizofrenia: si usted tiene un progenitor con el trastorno, entonces sus probabilidades de desarrollar también el trastorno aumentan sustancialmente incluso si a usted lo adoptaron a temprana edad.

El primer diseño sobre adopción fue el realizado por Heston (1966), quien comparó la incidencia de esquizofrenia en 47 sujetos adoptados, hijos de mujeres esquizofrénicas hospitalizadas, con la incidencia en niños adoptados equiparados cuyos padres biológicos no tenían enfermedad psiquiátrica detectada. Esta publicación es un clásico en este campo y ha recibido crédito por haber cambiado de un solo golpe la suposición de que la esquizofrenia es producto de factores ambientales para reconocer la importancia de la genética (Plomin *et al.*, 2001) —los primeros estudios con gemelos, que sugerían una influencia genética sustancial, se refutaron con la explicación ambiental de que esto se debía a las primeras influencias parentales—. ⁶

Contra esta susceptibilidad genética sustancial está el hecho de que también existe una notable *discordancia* en gemelos MC. Esta observación significa que tener el mismo genoma no es suficiente para desarrollar el trastorno; otros factores también deben representar un papel. Estos van desde el ambiente fetal diferente e infecciones incidentales a estresantes vitales. Sin embargo, incluso en gemelos MC discordantes para un diagnóstico de esquizofrenia, con frecuencia existe evidencia de alguna patología relacionada (p.

ej., trastorno esquizoafectivo y trastorno esquizotípico de la personalidad) que, en conjunto, conforma el *espectro de la esquizofrenia* (Farmer, McGuffin y Gottesman, 1987; Kendler *et al.*, 1997; véase adelante).

El patrón hereditario familiar de la esquizofrenia descarta la posibilidad del efecto principal de un solo gen (recesivo o dominante). Sin importar el modo genético de transmisión, no es mendeliano (McGue y Gottesman, 1989); probablemente es oligogénico (un pequeño número de genes de efecto moderado) o poligénico (muchos genes con efecto pequeño) o incluso una combinación de estos dos modos de transmisión. El número de loci de susceptibilidad, el riesgo patológico conferido por cada loci y el grado de interacción entre loci siguen siendo desconocidos. Es posible que existan considerables interacciones entre loci genéticos (es decir, *epistasis*) y complejas interacciones entre genes y ambiente (véase capítulo 13). Sin tomar en cuenta el modo preciso de transmisión, los estudios genéticos también muestran que la susceptibilidad conferida no se restringe a la esquizofrenia, sino que se extiende a un espectro de enfermedades: trastorno esquizoafectivo, trastorno esquizotípico de la personalidad y psicosis maniaco-depresiva.



¿Por qué es frecuente que los gemelos genéticamente idénticos sean discordantes para un diagnóstico de esquizofrenia?

Genética molecular

Los estudios genéticos cuantitativos muestran de manera concluyente que los efectos genéticos son sumamente importantes en la esquizofrenia. La pregunta obvia entonces se relaciona con las bases moleculares de estos efectos. Sin saber nada acerca de este complejo campo, y dado nuestro conocimiento de la psicofarmacología de la esquizofrenia, podría sospecharse que estén implicados los genes que codifican para la neurotransmisión de dopamina y 5-HT. De hecho, estos son los candidatos obvios para el trabajo molecular que ha sido el foco de los esfuerzos de investigación. Como ejemplo de esta estrategia de investigación, existe evidencia de que los movimientos oculares de seguimiento (SPEM) se relacionan con un locus en el cromosoma 6 (Arolt *et al.*, 1996).

Estudios de ligamiento

Existen varios estudios de ligamiento que pretenden identificar genes principales. Como se discutió en el capítulo 13, el ligamiento es bueno para identificar genes con grandes efectos en trastornos de gen único. Sin embargo, los resultados de los estudios de ligamiento en la esquizofrenia “deben considerarse decepcionantes” (Owen y O’Donovan, 2003, p. 469). Ha habido hallazgos positivos de ligamiento entre loci genéticos y efectos familiares, pero éstos no se han replicado, aunque el trabajo continúa. Si la susceptibilidad genética a la esquizofrenia se debe a la operación de muchos genes con efecto pequeño, como frecuentemente se sospecha, entonces incluso los estudios de ligamiento a gran escala no tendrían éxito: para detectar los factores genéticos de estas magnitudes pequeñas se necesitarían muestras de tamaño muy grande. Aunque los resultados de los estudios de ligamiento han sido principalmente negativos, esto es en sí mismo informativo, ya que indica que sí existe un pequeño número de genes que ejercen, cada uno de ellos, un gran efecto.

Estudios de asociación

Los estudios de asociación ofrecen un medio más poderoso para identificar genes con efecto pequeño y, en consecuencia, quizá sean más apropiados para el análisis genético.

Examinar todo el genoma a través de asociación presenta dificultades debido al número grande y aún desconocido de marcadores requeridos para lograr una cobertura amplia. La mayoría de los estudios han elegido seleccionar genes o loci específicos para examinarlos por asociación. Debido a las dudas relacionadas con la contundencia de los hallazgos de ligamiento en la esquizofrenia, la mayoría de los estudios hasta la fecha se han enfocado en genes candidatos únicos. Sin embargo, un problema con los estudios de asociación es que muchos de ellos simplemente no tienen suficiente poder estadístico para detectar o confirmar la presencia de alelos con efecto pequeño. Los genes candidatos más obvios se han destacado primero en la literatura psicofarmacológica: los genes implicados en la neurotransmisión serotoninérgica y dopaminérgica han sido foco de mucha atención; el interés también se ha dirigido a los genes relacionados con glutamato y GABA.

La genética de la esquizofrenia es un enorme campo de investigación y se han identificado muchos loci posibles. La reseña siguiente presenta algunos de los hallazgos más sólidos informados en esta compleja literatura.

Gen del receptor 5-HT_{2A}

Los fármacos antipsicóticos novedosos tienen por meta los sistemas serotoninérgicos. La primera evidencia genética proviene de un estudio de asociación de los genes de 5-HT_{2A} que codifican el receptor de 5-HT_{2A}; ha habido unos cuantos resultados negativos, pero un estudio metaanalítico a gran escala (Williams *et al.*, 1997) señala la participación de este gen.

Genes del receptor de dopamina

La hipótesis neuroquímica dominante acerca de la esquizofrenia implica la desregulación de los sistemas dopaminérgicos y en este sentido se ha favorecido ampliamente al receptor D₂ de dopamina. Sin embargo, los estudios de ligamiento que examinan el gen para este subtipo de receptor (receptor de dopamina D₂, DRD2) han producido resultados mixtos, tanto positivos como negativos. Los hallazgos genéticos más contundentes provienen del estudio del gen DRD3, que codifica el receptor D₃ (véase Owen y O'Donovan, 2003).

Gen de neuregulina-1

En los últimos años ha habido gran agitación con el aparente descubrimiento de un gen específico implicado en el crecimiento y plasticidad neuronal que también se asocia con la esquizofrenia (p. ej., Williams *et al.*, 2003). La neuregulina-1 (NRG-1), que se encuentra en el cromosoma 8, es un factor de crecimiento que contribuye a la formación y maduración de células de la glía, al igual que de actividad sináptica neuromuscular e interneuronal, al regular de manera ascendente la expresión de subunidades específicas del receptor al neurotransmisor. Su asociación con la esquizofrenia es fascinante cuando se observa desde la perspectiva de la hipótesis del neurodesarrollo, la cual afirma que la esquizofrenia es un trastorno del sistema nervioso que tiene un inicio tardío (véase antes). Es posible que los déficits en la esquizofrenia incluyan migración neuronal, expresión del receptor de neurotransmisión y mielinización.

Uno de los receptores del gen de NRG1 muestra un déficit en la corteza prefrontal de los pacientes con esquizofrenia (Corfas, Royman y Buxbaum, 2004; Corvin *et al.*, 2004), que encaja con la evidencia de neuroimagenología que muestra hipofrontalidad en tales

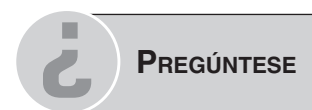
pacientes (véase antes). Además, Hashimoto y cols. (2004) midieron en estudios *post mortem* los niveles de expresión de ARNm en la corteza prefrontal dorsolateral (CPFDL) de pacientes y controles equiparados y sugieren que las anomalías sutiles en la expresión de NRG1 en la CPFDL quizás estén asociadas con el trastorno.

Okada y Corfas (2004) informaron que la NRG1 también regula el desarrollo de sinapsis en el hipocampo (región CA1, donde se han encontrado efectos de potenciación a largo plazo; véase capítulo 7). En esta área cerebral, la NRG1 parece reducir la expresión de los receptores de GABA_A y también reduce la amplitud media de los potenciales postsinápticos inhibitorios GABAérgicos. Okada y Corfas (2004) propusieron que el papel de NRG1 en la formación y maduración de la sinapsis hipocámpica inhibitoria es una regulación descendente, en lugar de ascendente, de la expresión de subunidades del receptor. Estos resultados sugieren que es posible que la NRG1 contribuya a la reducción de la actividad sináptica GABAérgica en las neuronas de CA1 del hipocampo que normalmente ocurre durante el desarrollo postnatal inicial. También se sabe que la NRG1 participa en la señalización glutamaterica al regular los receptores de NMDA que, en sí mismos, están implicados en la plasticidad nerviosa (véase capítulo 7). **Por lo tanto**, la neurogulina, al igual que otros genes candidatos asociados con un diagnóstico de esquizofrenia, parece estar involucrada en otros neurotransmisores aparte de la dopamina y 5-HT (principalmente glutamato y GABA).

Sigue habiendo mucho trabajo por hacer en cuanto a la genética molecular de la esquizofrenia; este trabajo se ha facilitado en gran medida a través del Proyecto del Genoma Humano y es probable que se realicen avances significativos en los años por venir. Sin embargo, dada la naturaleza poligenética de la mayoría de los trastornos psiquiátricos, 'la psiquiatría ha tenido poco éxito para identificar de manera definitiva los genes o regiones de genes "culpables" en el desarrollo de enfermedades catalogadas utilizando los esquemas de clasificación diagnóstica del área' (Gottesman y Gould, 2003, p. 636). De todas maneras, la búsqueda de tales genes sigue estando en una etapa muy temprana.

Anormalidades cromosómicas

Además de las estrategias de ligamiento y asociación, una tercera forma de comprender el papel del ADN consiste en investigar las anomalías cromosómicas (*anormalidades citogenéticas*) como las translocaciones y deleciones (véase capítulo 2). Estas anomalías cromosómicas se pueden considerar patogénicas en diversos sentidos: *a*) por alteración directa de genes; *b*) por formación de un nuevo gen que comprende una fusión de dos o más genes que normalmente están separados en términos espaciales; *c*) por alteración indirecta de la función de genes vecinos a través del llamado efecto de posición o *d*) por alteración de la cantidad de genes en el caso de deleciones, duplicaciones y translocaciones desequilibradas. Es posible que exista una susceptibilidad genética al desarrollo de estas anomalías (Miller, 2000). De ser cierto, estas alteraciones, que pueden suceder en sitios múltiples, quizá expliquen por qué es difícil identificar y luego replicar loci específicos. Además, es posible que esto explique el espectro de la esquizofrenia (desde la psicosis completa hasta las aberraciones subclínicas de la personalidad), al igual que la superposición genética de la esquizofrenia y otros trastornos (p. ej., depresión bipolar). Este efecto genético también podría ayudarnos a comprender por qué existe una discordancia del 50 por ciento en gemelos MC. También es posible que existan diferencias sutiles en sus genomas, de tal modo que, por el contrario de lo que se cree comúnmente, los gemelos MC no son genéticamente idénticos y en el curso de la división del gameto (óvulo) ocurren las anomalías de ADN o cromosómicas.



¿De qué manera contribuirá el conocimiento acerca de las bases genéticas moleculares de la esquizofrenia a revelar sus bases neuropsicológicas?

El abordaje del “alto riesgo”

¿Es posible identificar la disfunción del neurodesarrollo que provoca una predisposición en individuos vulnerables antes de que desarrollen psicosis? Si así fuera, entonces esto daría importantes discernimientos acerca de los factores rasgo que *pronostican* el colapso posterior. Esta información mostraría cuáles déficits cumplen con un papel causal (*rasgo*) y cuáles son *estados* de la enfermedad. Tal información representaría un importante avance en el conocimiento científico.

Hipótesis esquizotóxica de Meehl

Un modelo muy influyente acerca de la esquizofrenia fue el enunciado por Meehl (1962), quien propuso que, debido a un gen único importante (el “esquizogén”; etiología), un proceso cerebral epigenético (del desarrollo) conduce a un defecto de integración neuronal que da por resultado una transmisión neuronal alterada y, en consecuencia, deterioro en el funcionamiento cognoscitivo y social. En especial se presentan problemas relacionados con asociaciones inconexas e ideas aberrantes.

Se dice que los cerebros de los individuos afectados son “esquizotóxicos” y, en la mayoría de los casos, esto conduce a la esquizotipia (este concepto se describe más adelante). La esquizotipia se considera como el resultado de las interacciones de un cerebro esquizotóxico y las influencias sociales: es posible que los individuos esquizotóxicos criados en un ambiente social óptimo no desarrollen esquizotipia pero, según Meehl, tales ambientes óptimos son poco comunes, por lo que un cerebro esquizotóxico y la esquizotipia tienen una elevada correlación. El que la persona con esquizotipia llegue a desarrollar los signos y síntomas clínicos de la esquizofrenia depende, según Meehl, de la presencia de *potenciadores*, que incluyen disposiciones de personalidad (p. ej., introversión y ansiedad), y *atenuadores* que reducen la probabilidad de expresión clínica de la esquizofrenia.

El trabajo de Meehl estableció la infraestructura teórica para el desarrollo de medidas de la esquizotipia, llamando la atención hacia las influencias genéticas, cerebrales y sociales en el desarrollo de la propensión a la psicosis y la esquizofrenia (véase Meehl, 2001).

Estudio de alto riesgo de Edimburgo

Ha habido mucho interés en intentar la identificación de factores de predicción de los cerebros “esquizotóxicos”. Esta investigación emplea una “estrategia de alto riesgo”: se identifica una población de individuos en riesgo y se somete a prueba una muestra de esta población con medidas neuropsicológicas *antes* del inicio de la enfermedad. Uno de tales programas de investigación, establecido en 1994, es el *Edinburgh High Risk Study* (EHRS: Estudio de alto riesgo de Edimburgo), en Escocia, cuya meta fue estudiar durante un periodo de 5 años la patogénesis subyacente de la esquizofrenia —estudios similares se han realizado en Copenhague, Israel y Nueva York (véase Hodges *et al.*, 1999)—.

En el EHRS, la muestra incluyó a individuos entre 16 y 25 años de edad —el contacto inicial y la investigación ocurrieron alrededor del tiempo máximo para la expresión de la esquizofrenia—. Se les definió como individuos en riesgo si tenían cuando menos dos miembros de su familia con un diagnóstico de esquizofrenia. En el primer informe de esta muestra (Hodges *et al.*, 1999), se examinó a 100 individuos en riesgo y 30 controles sanos. Aunque ningún miembro de estos grupos ha desarrollado esquizofrenia, se mostraron varias diferencias importantes: diversos problemas psiquiátricos, incluyendo depresión, ansiedad, TOC y dependencia del alcohol.

En esta muestra se realizaron IRM estructurales. Los resultados revelaron que los individuos en riesgo de desarrollar esquizofrenia, pero antes de la aparición de los síntomas, tienen varias anomalías estructurales cerebrales que son similares a las de los pacientes con esquizofrenia; específicamente, los individuos en riesgo revelan un complejo amígdala-hipocampo o un tálamo relativamente pequeño. El volumen medio del complejo amígdala-hipocampo izquierdo del grupo en riesgo tiene un tamaño intermedio entre los volúmenes medios del grupo con un primer episodio psicótico y los controles sanos: este patrón de datos es fuerte indicación de que las anomalías estructurales cerebrales en individuos que están en riesgo de presentar esquizofrenia tienen mediación genética (Lawrie *et al.*, 1999).

Con un pequeño incremento en los tamaños de muestra, Byrne y cols. (1999) informaron sobre la evaluación neuropsicológica de los dos grupos (en riesgo $n = 104$; controles $n = 33$). Los individuos en riesgo tuvieron un desempeño más deficiente que los controles en todas las medidas de funciones intelectuales, función ejecutiva, control/codificación mental, y aprendizaje y memoria.

Setenta y ocho de los individuos en riesgo y 22 individuos sanos realizaron varias pruebas neuropsicológicas a 2 años de distancia. El grupo en riesgo tuvo un desempeño peor en memoria verbal y funciones ejecutivas; pero de más interés es el hecho de que aquellos individuos en el grupo en riesgo que de manera subsiguiente desarrollaron psicosis tuvieron un descenso en CI, memoria verbal y función ejecutiva antes del brote psicótico. Como señalaron Cosway y cols. (2000, p. 1111):

Los resultados sugieren que el desarrollo de los síntomas psicóticos está precedido por una disminución en CI y memoria. Esto quizá sea un reflejo de un proceso patológico general y de uno más específico, respectivamente.

El resultado de este estudio reveló diferencias neuropsicológicas en muchas áreas de funcionamiento y estas diferencias no se explicaron por la presencia de los síntomas psicóticos. Como señalaron Byrne y cols. (2003, p. 38):

Estos resultados sugieren que lo que se hereda no es el trastorno en sí, sino un estado de vulnerabilidad que se manifiesta por deterioro neuropsicológico que ocurre en muchos más individuos de los que se pronostica que desarrollarán la enfermedad.

Espectro de la esquizofrenia: esquizotipia

Los fundadores de la psiquiatría moderna (Kraepelin y Bleuler) estaban muy conscientes de la distribución de cogniciones y comportamientos similares a la psicosis en la población general y específicamente entre los familiares de los pacientes psicóticos hospitalizados. Los recuentos anecdóticos de cogniciones/conductas aberrantes en los familiares de pacientes han estado disponibles desde hace largo tiempo en la profesión médica. Ahora se reconoce que existe un “espectro de la esquizofrenia” que incluye en un extremo la psicosis franca y que avanza a través del trastorno esquizotípico de la personalidad (TETP) hasta la esquizotipia (*fenotipo esquizofrénico*; un término acuñado por Rado [1953] para referirse a pensamiento trastornado y relaciones interpersonales alteradas de naturaleza subclínica). Es posible que este espectro represente una dimensión de personalidad, del tipo postulado por Eysenck (1952) y que después elaboraron otros psicólogos.

Trastorno esquizotípico de la personalidad (TETP)

El trastorno esquizotípico de la personalidad (TETP) se define en el DSM-IV como un patrón generalizado de déficits sociales marcado por incomodidad aguda y capacidad



¿Qué preguntas de investigación se pueden responder únicamente a través de un abordaje de alto riesgo?

reducida para las relaciones cercanas, al igual que por distorsiones cognoscitivas o perceptuales y excentricidades conductuales. Es posible que los individuos con TETP tengan ideas de referencia (p. ej., que se les espía), que tengan creencias extrañas, que sean supersticiosos o que se preocupen de fenómenos paranormales, y que sospechen y desconfíen de los demás. También es posible que sientan que tienen poderes especiales o la capacidad para pronosticar el futuro o que son capaces de leer los pensamientos ajenos o influir en ellos. También quizá presenten alucinaciones leves, al igual que discurso inusual o idiosincrático (p. ej., inconexo, divagante y ambiguo). En general no pueden negociar el rango completo de afectos e indicaciones interpersonales que se requieren para las relaciones exitosas y con frecuencia parecen actuar de manera inapropiada, rígida o constreñida. Es posible que su vestimenta sea descuidada o poco común; puede ser que no mantengan contacto visual y que les resulte difícil participar en bromas sociales.

Tales cogniciones y comportamiento aberrantes no se restringen a un diagnóstico general de TETP, sino que también se observan, aunque en menor grado, en la población general (no clínica). Se han desarrollado diversas medidas de esquizotipia para evaluar estas características aberrantes. Spitzer, Endicott y Gibbon (1979) listaron los siguientes aspectos de la esquizotipia: pensamiento mágico, ideas de referencia, suspicacia, ilusiones recurrentes, aislamiento social, discurso extraño, ansiedad e hipersensibilidad social fuera de lugar, y rapport inadecuado (actitud distante y fría).

Cuestionarios de esquizotipia

Las medidas de cuestionario para la esquizotipia han sido populares. Algunos cuestionarios se han creado alrededor de los síntomas clínicos de TETP (p. ej., Raine, 1991); otros son cuestionarios de una sola escala que miden ejemplos cotidianos de esquizotipia (p. ej., creencia en el poder de los hechizos; p. ej., Rust, 1988); incluso otros se basan en un análisis teórico de la esquizofrenia y de los diversos síndromes observados en el trastorno (p. ej., síntomas positivos y negativos; p. ej., Gruzelier, 1996, 1999, 2002) y la categoría final asume un verdadero enfoque dimensional e intenta descubrir los factores independientes involucrados. Un ejemplo de este último tipo de cuestionario de esquizotipia es el “Oxford and Liverpool Inventory of Experiences” (OLIFE [Inventario Oxford y Liverpool de Experiencias]; Mason, Claridge y Jackson, 1995) que mide cuatro factores (véase cuadro 16.1). Una excelente reseña de la investigación sobre esquizotipia es la presentada por Claridge (1997).

El estudio de estas poblaciones “sanas” esquivaba los problemas asociados con el estudio de pacientes con esquizofrenia (p. ej., efectos de los medicamentos, naturaleza crónica de la enfermedad y hospitalización). Es importante señalar que permite el estudio genético en poblaciones grandes, donde se pueden someter a prueba modelos genéticos específicos de herencia.

Inhibición latente (IL)

En este capítulo ya se ha discutido el tema de la inhibición latente (IL). Dado el hecho de que la IL está reducida en los pacientes con esquizofrenia y suponiendo que el continuo de normalidad-anormalidad es válido, entonces la IL también debería mostrar alteración en las personas “sanas” que tienen puntuaciones altas en medidas de esquizotipia.

Lubow y cols. (1992) encontraron que los individuos con bajas puntuaciones en esquizotipia tienen IL intacta, mientras que aquellos con puntuaciones altas tienen IL alterada o ausente, como se había pronosticado. También es interesante señalar que las personas con el hábito del tabaquismo muestran una mayor propensión a experimentar aberraciones perceptuales, pensamiento mágico, impulsividad y anhedonia social (Williams

Cuadro 16.1 Reactivos muestra del Oxford and Liverpool Inventory of Experiences (OLIFE; Mason, Claridge y Jackson, 1995)

Experiencias inusuales	<p>¿Piensa usted que podría aprender a leer la mente de otras personas si quisiera?</p> <p>¿Alguna vez ha sentido que tiene poderes especiales, casi mágicos?</p> <p>¿Algunas personas pueden hacerle sentir su presencia simplemente pensando en usted?</p>
Desorganización cognitiva	<p>¿A veces siente que los accidentes son causados por fuerzas misteriosas?</p> <p>¿Alguna vez sus pensamientos se detienen repentinamente provocando que interrumpa lo que está diciendo?</p> <p>¿Sin importar cuánto intente concentrarse, tiene pensamientos no relacionados que siempre saltan a su mente?</p> <p>¿Las ensañaciones le distraen con facilidad de su trabajo?</p>
Anhedonia introvertida	<p>¿Siente que no puede sentirse “cerca” de otras personas? ¿Cuando está con otras personas generalmente está en silencio?</p> <p>¿En ocasiones sociales tiende a mantenerse al margen? ¿Le resulta difícil tomar decisiones?</p>
Inconformidad impulsiva	<p>¿A veces tiene la necesidad de hacer algo dañino o escandaloso?</p> <p>¿Cree usted que las personas pasan demasiado tiempo protegiendo su futuro con ahorros y seguros?</p> <p>¿A menudo siente deseos de golpear a alguien?</p> <p>¿Le molesta la gente que conduce con cuidado?</p>

et al., 1996) y se ha informado que los fumadores tienen un desempeño muy similar al de los esquizotípicos y de los pacientes con esquizofrenia en IL, incluso después de haber controlado la esquizotipia: ¡otra razón para dejar esa “hierba del demonio”!

La investigación sobre IL muestra la manera en que un intercambio fructífero entre la investigación con animales no humanos y con seres humanos se puede utilizar para estudiar las bases neurobiológicas de una dimensión de personalidad que tiene una distribución normal y cuyos resultados tienen importantes implicaciones para comprender los factores de vulnerabilidad en la esquizofrenia. Se requiere más trabajo para aclarar las relaciones estructurales de los factores generales de personalidad y las escalas clínicamente pertinentes de esquizotipia, en especial en su relación con medidas experimentales que supuestamente miden trastornos en procesos cognoscitivos pertinentes a los padecimientos psicopatológicos. Lubow y De La Casa (2002) proporcionan un buen resumen de esta literatura.



¿Qué discernimientos se han logrado con el enfoque dimensional de esquizotipia y esquizofrenia?

Perspectivas evolutivas

Los estudios sobre gemelos y sobre adopción señalan a una contribución genética sustancial en la esquizofrenia y los avances en genética molecular están comenzando a descubrir las bases de ADN de esta contribución. Sin embargo, estos hallazgos presentan un acertijo: ¿Cómo es que los genes que contribuyen a la esquizofrenia sobrevivieron a la extinción por selección natural? A simple vista, se esperaría la extinción del “gen de la esquizofrenia” debido a la desventaja reproductiva (es decir, alteración de la fecundidad; reducida en 50 por ciento, en particular en los varones, dentro de algunas culturas). Dado

el conocimiento sobre la genética y la evolución (capítulo 2), bien podría sospecharse que existe alguna ventaja proveniente de estos genes en la población general (sin esquizofrenia). Como señaló Brüne (2004), la persistencia de la esquizofrenia señala a varias posibilidades: *a*) los genes confieren una ventaja en términos de supervivencia o reproducción o *b*) es posible que los genes estén vinculados con otros genes que tienen una ventaja. Se han propuesto varias hipótesis específicas para explorar estas opciones.

Huxley y cols. (1964) afirmaron que la esquizofrenia es sólo una manifestación fenotípica de un gen pleiotrópico (es decir, un gen que produce más de un fenotipo). En los familiares biológicos, este gen podría conferir ventajas de aptitud, como la resistencia a infección (Erlenmeyer-Kimling, 1968), aumento en fertilidad (Huxley *et al.*, 1964), habilidades de lenguaje superiores (Crow, 1995, 2000) o un nivel de suspicacia “sana” (Jarvik y Deckard, 1977). Estas ventajas de supervivencia y reproducción quizá compensen la desventaja selectiva de la esquizofrenia y, en consecuencia, sirvan para perpetuar el gen. También se ha sospechado desde hace largo tiempo la asociación entre la creatividad y la psicosis (Eysenck, 1995, proporciona un modelo neuropsicológico basado en la inhibición latente, procesos asociativos inconexos y funcionamiento de la dopamina). Algunas de estas teorías se discuten más adelante.

Percepción de la amenaza social y paranoia

Charles Darwin expresó que la paranoia se puede ver como una expresión de temor extremo. Green y Phillips (2003) siguieron esta línea de pensamiento en su teoría de que la paranoia se puede considerar como un derivado de la percepción de amenaza social. Aquí vemos un vínculo obvio entre el temor/ansiedad y los síntomas psicóticos. Estos autores señalan que la rápida detección de amenaza en el ambiente social resulta esencial para la supervivencia, y los estudios sobre los sesgos cognoscitivos en la esquizofrenia se han acumulado para implicar el procesamiento sesgado de información asociada con amenaza en relación con los delirios de persecución. Por ejemplo, al utilizar el procedimiento Stroop (véase capítulo 8) para investigar el procesamiento preatencional de palabras referentes a temas delirantes (en lugar de palabras de color), los pacientes con esquizofrenia que presentan delirios de persecución son más lentos para nombrar el color de la tinta de palabras “paranoicas” o relacionadas con amenaza. Estos hallazgos sugieren que tales pacientes tienen un procesamiento preatencional elevado para la información relacionada con amenaza. Lo que sugiere esta conclusión es que el contenido cognoscitivo de la paranoia quizá tenga una base emocional. Por su misma naturaleza, los delirios de persecución se refieren a la intención de otros de causar daño. Visto en un contexto evolutivo, el desarrollo de una ideación dominada por esta amenaza social percibida no carece de una función.

Imaginación y creatividad

En relación con la creatividad, es interesante considerar la perspectiva personal de Peter Chadwick (véase antes). Según Chadwick (1992, 1997), los delirios implican la liberación de una capacidad innata de creación de ficciones, pero que tiene una finalidad autodestructiva. La creatividad es un producto de esta capacidad para crear ficciones que se dirige a un buen uso en los científicos y artistas creativos que tienen una mayor capacidad para hacer conexiones significativas entre estímulos. El científico o el escritor creativo domina sus ideas y puede jugar con ellas de manera imaginativa; por el contrario, el psicótico está dominado por ellas y se vuelve, por decirlo así, el vehículo descontrolado de la imaginación. Este lado destructivo del poder de la imaginación puede hacer a un lado el trabajo creativo útil a través de la preocupación y dominio de la emocionalidad de la

imaginación psicótica. En el capítulo 18 se discute la capacidad del cerebro para generar simulaciones de “que tal si”, que es uno de los mejores productos de la evolución, en la forma de experiencia consciente. La tesis de Chadwick es una versión de “la ociosidad es madre de todos los vicios” que dice: la ociosidad es madre de todo el trabajo destructivo de la mente. Según esta postura, el trabajo creativo (escribir, pintar, etc.) puede utilizarse como una forma de terapia para canalizar la energía creativa hacia una finalidad útil.

Adaptación al estrés temprano

Existe evidencia de que los ambientes estresantes pueden comprometer los circuitos dopaminérgicos en el cerebro. Por ejemplo, las ratas criadas en aislamiento social desarrollan cerebros hiperdopaminérgicos y muestran patrones de déficits encontrados en la esquizofrenia aguda. Por ejemplo, Ellenbroek y Riva (2003) revisaron esta literatura y concluyeron que la privación materna conduce a una gran variedad de cambios conductuales (por ejemplo, perturbación de PPI e IL) y tal privación conduce a cambios neuroquímicos que de manera predominante se encuentran en la formación del hipocampo y que sugieren reducción en la plasticidad.

Esta elucidación del estrés social temprano se ha utilizado para explicar la mayor incidencia de esquizofrenia en poblaciones de inmigrantes. Aunque es posible que estos efectos se consideren patológicos, también se pueden ver como adaptativos: un organismo criado en un ambiente amenazante de este tipo quizá se sensibilice a estímulos que tienen el potencial de amenazar su vida. Es posible que el organismo se adapte a través de mostrar temor, desconfianza de los demás y alteración en el enfoque atencional hacia los motivos malignos de otros, y desarrollo del sesgo cognoscitivo en los delirios (p. ej., sesgo de confirmación). Es claro que en la sociedad existen muchas personas con estos rasgos, aunque a un nivel subumbral. Estos sucesos y procesos tempranos quizá desarrollen la “cerradura” en la que entra la “llave” de los sucesos posteriores (p. ej., ingreso a una universidad en una ciudad desconocida) para abrir la puerta de un episodio psicótico auténtico. Chadwick (2001) señala que tal vez exista una fuerte dimensión política y social en la psicosis que no debería reducirse a la neuroquímica o neuropsicología cognoscitiva (aunque tales procesos podrían estar implicados); bien podría ser que la naturaleza del mundo moderno (p. ej., hambruna, guerra, enfermedad) literalmente lleve a algunas personas a la locura.

Selección sexual

Shaner, Miller y Mintz (2004) propusieron que la selección sexual representa un importante papel en la perpetuación del gen o genes que contribuyen a la esquizofrenia (véase capítulo 2) —en otros contextos, la selección sexual se ha aplicado a rasgos incomprendibles con alta heredabilidad (Andersson, 1994; Darwin, 1871)—. Veamos el caso clásico de la bella cola del pavo real que tiene una influencia genética y persiste a pesar de conferir desventajas aparentemente considerables; no obstante, este rasgo se seleccionó porque los machos con las colas más bellas virtualmente tienen copado todo el apareamiento y reproducción (Petrie, Halliday y Sanders, 1991): esto parece fungir como un *indicador de aptitud*. Sin embargo, en los pavos reales también se encuentran colas feas: ¿por qué? ¿Es posible aplicar la línea de razonamiento de la cola del pavo real para comprender la evolución de la esquizofrenia?

La selección sexual se relaciona con el éxito reproductivo diferencial, no con el éxito en cuanto a supervivencia; en otras palabras, la elección de pareja. ¿Es posible que los seres humanos hayan evolucionado indicadores de aptitud a través de selección sexual? Cierta evidencia sugiere que varias características corporales humanas evolucionaron a

través de la selección de pareja, incluyendo la estatura, musculatura y estructura facial del varón (Perrett, May y Yoshikawa, 1994) y el tamaño de los senos y glúteos femeninos (Etcoff, 1999; Miller, 2000). También es posible que los factores psicológicos humanos (incluyendo lenguaje, música y sentido del humor) hayan evolucionado como indicadores de aptitud a través de la elección mutua de pareja (Miller, 2000). El desarrollo del lenguaje en particular conferiría una considerable ventaja adaptativa, en términos de comunicar el peligro, coordinar ataques hacia enemigos y depredación.

La hipótesis de Shaner, Miller y Mintz (2004) es que la esquizofrenia es el extremo negativo de una capacidad mental y conductual que evolucionó como indicador de aptitud a través de la elección de pareja. En los individuos con elevada aptitud genética y un ambiente prenatal y posnatal favorables, los procesos del neurodesarrollo deberían dar por resultado un cerebro adulto capaz de comportamiento atractivo de cortejo; sin embargo, en el polo negativo, el neurodesarrollo debería dar por resultado un cerebro aberrante propenso a conducta poco exitosa de cortejo. La existencia de un polo negativo de esta dimensión de selección sexual es consistente con un modelo poligénico de transmisión: algunos individuos desafortunados recibirán una combinación menos adecuada de genes que conducen a comportamiento inadecuado de apoyo para la aptitud.

Si se supone que los genes que subyacen a este rasgo adaptativo y sexualmente selectivo son poligénicos y se distribuyen de manera independiente en cada generación, entonces los valores fenotípicos seguirían una distribución normal. La implicación de este modelo es que los fenotipos encontrados en el extremo inferior de esta distribución serían desadaptativos. Este tipo de modelo explica: *a*) por qué la esquizofrenia persiste en la población general y *b*) la importancia adaptativa de los genes implicados (véase figura 16.5).

Asimetrías cerebrales: la hipótesis del lenguaje

El modelo de Shaner, Miller y Mintz (2004) acerca de los factores evolutivos que subyacen a la persistencia de la esquizofrenia en la población asume una perspectiva amplia desde la ecología conductual y la psicología evolutiva. Otros modelos han intentado relacionar los factores evolutivos con síntomas y procesos del neurodesarrollo específicos dentro de la esquizofrenia. Una de las teorías mejor formuladas de este tipo es la postulada por Crow (1995, 2000), que afirma que la esquizofrenia está vinculada con la evolución del lenguaje: representa una anomalía de un fenotipo evolutivamente ventajoso. La teoría de Crow encaja con la alteración del lenguaje observada en la esquizofrenia—esta incapacidad refleja una anomalía en el neurodesarrollo de los sistemas cerebrales—. Esta teoría ayuda a explicar los hallazgos de las técnicas de neuroimagen estructural y funcional que se discutieron antes. Otros investigadores también han llamado la atención hacia la importancia de las asimetrías funcionales en la esquizofrenia (p. ej., Flor-Henry, 1969; para una reseña de esta literatura, consúltese Gruzelier, 1999).

La teoría de Crow afirma que existe una falla en el proceso normal de lateralización y que esta falla se manifiesta por falta de asimetrías hemisféricas normales en las estructuras implicadas en el lenguaje y por conexiones anormales entre ellas (p. ej., anomalías en el cuerpo calloso). Una de las asimetrías más estudiadas en la esquizofrenia ha sido la del plano temporal (PT)—una región en la porción superior posterior del giro temporal superior que tiene una fuerte participación en la función del lenguaje (Kwon *et al.*, 1999)—. En controles sanos diestros, el PT exhibe una asimetría normal donde el lado izquierdo es más grande que el derecho. Sin embargo, en los pacientes con esquizofrenia, varios estudios han proporcionado evidencia de pérdida o inversión de esta asimetría (p. ej., Barta *et al.*, 1997), al igual que de otras simetrías (Bilder *et al.*, 1999). También existe cierta evidencia de que es posible que el lóbulo parietal inferior muestre

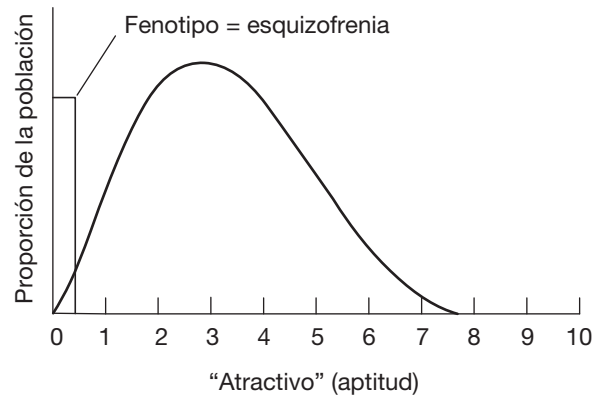


FIGURA 16.5

Modelo de Shaner, Miller y Mintz (2004) acerca del “atractivo” y la esquizofrenia: relaciones hipotéticas entre aptitud, atractivo como un rasgo indicador y frecuencia de la esquizofrenia. En esta distribución normal de fenotipos, un umbral que define un extremo poco atractivo (asociado con la esquizofrenia) contiene 1 por ciento de la población total.

este efecto de inversión —es fascinante señalar que esta área era inusual en el cerebro de Albert Einstein (véase capítulo 3), en cuya familia se han encontrado casos de esquizofrenia—. También existen asimetrías en los hemisferios cerebrales, donde el lóbulo frontal derecho es más grande que el izquierdo y el lóbulo occipital izquierdo es más grande que el derecho (Petty, 1999). Dado que estas asimetrías están bajo control genético, quizá sean un locus importante de influencia genética en la esquizofrenia.

Tesis de la explosión cultural de Horrobin

Horrobin (1998, 2001) afirma que es probable que la esquizofrenia haya estado presente en las primeras etapas del desarrollo humano, aproximadamente hace 150 000 a 100 000 años, alrededor de la época en que hubo una explosión cultural con el surgimiento del arte, la religión y la guerra. Se ha señalado que los miembros de la familia de los pacientes con esquizofrenia muestran un aumento en incidencia de esquizofrenia, depresión bipolar, alcoholismo y psicopatía, pero también de creatividad, energía y habilidades de liderazgo. Se discute que estos cambios son producto del “genoma esquizofrénico”. Horrobin expresa que estos cambios notables fueron inducidos por mutaciones en el metabolismo de los lípidos (grasas) que cambió la bioquímica del cerebro. Horrobin llega a afirmar que la proporción de grasas insaturadas con respecto a las grasas saturadas en la dieta se relaciona con el resultado de la esquizofrenia y que la fosfolipasa A2 (PLA2; una enzima en las neuronas cerebrales) es anormalmente alta en este trastorno. Es posible que la actividad anormal de la dopamina sea el resultado de actividad elevada de PLA2 y esto quizás explique por qué los antipsicóticos, que afectan esta actividad enzimática, son eficaces para el tratamiento de la esquizofrenia.

De este modo, el precio que pagó la humanidad por esta cultura de evolución reciente fue la esquizofrenia, la esquizotipia y la depresión bipolar: los mismos procesos metabólicos y bioquímicos que condujeron a la evolución cultural de la humanidad nos hicieron vulnerables a los principales trastornos psiquiátricos. Horrobin señala que los estudios sobre las familias de los individuos sumamente creativos en la sociedad muestran evi-

dencia del “genoma de la esquizofrenia”; por ejemplo, el hijo de Einstein fue diagnosticado con este trastorno, en tanto que Sir Isaac Newton tenía tendencias esquizotípicas y, durante un periodo de su vida, mostró síntomas psicóticos francos. Las demoras del desarrollo (p. ej., dislexia) también se explican a través de este mismo proceso y Horrobin señala que Charles Darwin mostró un desarrollo demorado. Crow afirma que la teoría de Horrobin no explica por qué tan pocos de nosotros desarrollamos esquizofrenia o uno de los otros trastornos relacionados.

Estas fascinantes explicaciones evolutivas son sumamente especulativas y están abiertas a la crítica de ser hipótesis *ad hoc*. En particular, es difícil generar hipótesis que se pudieran someter a prueba empírica. No obstante, estas explicaciones muestran que es posible formular teorías evolutivas sobre la conducta aparentemente “patológica”. Ya que este tipo de “psiquiatría evolutiva” sigue en su infancia, no hay duda de que en los siguientes años se formularán teorías más rigurosas que permitan pruebas empíricas más apropiadas. En todo caso, estas teorías sirven para advertirnos que no debemos llegar prematuramente a la conclusión de que ciertas formas de comportamiento son “anormales”, “aberrantes” o “patológicas” simplemente porque no se conforman a nuestros valores normativos (que en gran medida están definidos por la sociedad). Sin estos comportamientos, y sin su genoma subyacente, podría ser que los seres humanos no hubiésemos evolucionado.



PREGÚNTASE

¿La esquizofrenia es una consecuencia inevitable de la evolución humana?

Integración de las causas en la esquizofrenia

Concluir este capítulo diciendo que la esquizofrenia es un trastorno psiquiátrico complejo que sigue sin entenderse sería quedarse corto. Este capítulo ha sido testigo de la naturaleza biológica fundamental de este trastorno y se ha mostrado que es posible que existan fuerzas evolutivas positivas o negativas⁷ detrás del desarrollo de este fenotipo. Pero debería recordarse que quizá también estén implicados los factores sociales, políticos e históricos (p. ej., un ambiente temprano estresante que contribuye a la etiología de la esquizofrenia —un elemento que destacaron R. D. Laing y el movimiento de la “antipsiquiatría” en los sesenta y que se pasa por alto con demasiada facilidad—). También es posible que existan interacciones entre la vulnerabilidad genética y estos factores sociales.

Una fuente bien investigada de influencia es el estrés materno (Selten *et al.*, 1999); por ejemplo, los niños nacidos de madres cuyos maridos murieron durante el periodo del embarazo están en mayor riesgo de desarrollar esquizofrenia, al igual que los niños nacidos como resultado de un embarazo no deseado (Myhrman *et al.*, 1996). Incluso se ha encontrado que los sucesos históricos adversos, como la invasión de Holanda por el ejército alemán, son importantes (Van Os y Selten, 1998; estos autores discuten los posibles mecanismos de la esquizofrenia inducida por estrés). Los efectos del estrés posnatal son más difíciles de cuantificar, pero existe evidencia de estrés temprano en ciertos tipos de esquizofrenia (Scheller-Gilkey *et al.*, 2004). Como señaló P. K. Chadwick (comunicación personal, junio de 2004):



PREGÚNTASE

¿Cualquier modelo neuropsicológico adecuado de la esquizofrenia tendrá que considerar los factores sociales, políticos e históricos?

Creo que los procesos inductivos de los que hablas sí dan un *sesgo*, pero el contexto social, político y emocional es en donde esos sesgos se conjuntan y organizan a través del “modelo delirante del mundo” —que, por supuesto, es un acontecimiento *mental* que experimenta todo el cerebro—. Sin conocer el contexto motivacional y social de la persona, no se puede “llegar” de los procesos inductivos a la experiencia de la locura. Los patrones generales son diferentes en las diversas personas. ¿Alguna vez sabremos suficiente acerca de una persona específica para hacer el trabajo bien y de manera apropiada?!

Conclusión

Al evaluar la verdadera contribución biológica en la esquizofrenia debería recordarse que los estimados de heredabilidad dependen de factores ambientales (véase capítulo 2) y sigue faltando mucho camino por recorrer antes de que se comprenda la genética molecular de la esquizofrenia. Además, el hecho de que los fármacos mejoren muchos de los síntomas de la esquizofrenia no confirma que la biología sea el factor *causal único* o siquiera importante (sino que tales factores estarían mediados por el cerebro). Lo que se necesita son datos empíricos para sustentar las hipótesis: hay tanto por aclarar aún en la investigación sobre esquizofrenia que no se deberían descontar las hipótesis razonables sin un estudio adecuado. Sin embargo, dada la evidencia de investigación, es apropiado no tomar partido en el llamado “debate naturaleza vs. crianza”: ambas caras de la moneda son importantes (véase capítulo 13). En términos específicos, debería evitarse la tentación de asumir que la esquizofrenia es, en algún sentido simplón, una cuestión “biológica”. Pasar del mecanismo (biológico) al significado (psicológico) y viceversa, también es sumamente problemático; sin embargo, una teoría completa de la esquizofrenia necesitaría proporcionar una manera de ir de un lado al otro entre estos niveles inductivo y deductivo de explicación.

Preguntas de aprendizaje

1. ¿Por qué existen equivocaciones alrededor del concepto de esquizofrenia?
2. ¿Cuáles son las características diagnósticas de la esquizofrenia y cómo difieren éstas de un diagnóstico de psicosis?
3. ¿Qué aprendemos acerca del estado psicológico con base en la consideración de las teorías cognoscitivas y las experiencias personales?
4. ¿Las pruebas neuropsicológicas y la neuroimagenología nos dicen algo acerca de la esquizofrenia?
5. ¿Cuál es el abordaje del “endofenotipo” y cómo se utiliza en la investigación sobre esquizotipia?

Notas

- 1 Con frecuencia se prefiere el sustantivo “paciente con esquizofrenia” al adjetivo “paciente esquizofrénico”, porque algunos investigadores y pacientes interpretan a este último como deshumanizante, al hacer referencia a la persona en lugar de a la enfermedad.
- 2 Cada año, un pequeño número de asesinatos son cometidos por pacientes con esquizofrenia como resultado de su trastorno (p. ej., la voz del Diablo les dice que maten a sus hijos) y en general es producto de la negativa a tomar los medicamentos. Algunos investigadores indican que existe una frecuencia más alta de asesinatos y violencia entre un subgrupo de pacientes con esquizofrenia (p. ej., Stuttaford y Sharma, 1999), quienes tienden a ser varones, jóvenes, con antecedentes previos de violencia y que se niegan a tomar medicamentos. Sin embargo, estos actos de violencia deberían contrastarse con los siguientes hechos: a) la gran mayoría de asesinatos y actos violentos en la sociedad

son cometidos por personas “normales” que no pertenecen a la población psiquiátrica; b) la gran mayoría de los pacientes con esquizofrenia no son violentos y no cometen actos criminales y c) el daño a sí mismos y el suicidio, al igual que los actos violentos cometidos contra estos pacientes, superan con mucho la violencia de estos pacientes. Si se fuese a señalar y estigmatizar a los individuos violentos y peligrosos en la sociedad, entonces no serían los pacientes con esquizofrenia los que serían blanco del interés, ¡sino los borrachos “normales” y jóvenes que salen de las cantinas los viernes/sábados por la noche!

- 3 La confusión entre “psicótico”, “psicopatía” y “psicopatología” está muy generalizada en la sociedad y también existe una confusión común en los ensayos y exámenes sobre psicología anormal.
- 4 La “personalidad dividida” no tiene nada que ver con el trastorno esquizofrénico, sino que se refiere a lo que solía llamarse “trastorno de personalidad múltiple”, conocido ahora como “trastorno de identidad disociativo” (DSM-IV-R); este trastorno consiste de la presencia de dos o más identidades o personalidades independientes.
- 5 Como ilustración de la teoría de la mente, si yo tomara una llave de su bolsillo y la colocara debajo de un libro, entonces sabría, porque tengo una teoría sobre *su* mente, que usted no buscaría su llave bajo el libro: primero intentaría en su bolsillo. Las personas con deficiencias en su TM confunden su *propio* estado mental con el de los *demás*.
- 6 Esta creencia fue una consecuencia del dogma freudiano que asociaba el “mal ambiente” con las “malas prácticas de crianza materna”. En un sentido relacionado, el autismo (que en ese tiempo se conocía como “esquizofrenia infantil”) también se consideraba como una consecuencia directa de tener una madre emocionalmente fría. Varias psiquiatras mujeres (p. ej., Lorna Wing) tenían hijos con autismo y se propusieron desafiar esta teoría espuria.
- 7 Fuerzas evolutivas “positivas” se refiere a la selección natural y sexual del fenotipo de la esquizofrenia (p. ej., “suspiciosa sana”); fuerzas “negativas” se refiere a que este fenotipo sea un déficit de algún fenotipo positivamente seleccionado (p. ej., el lenguaje).

Lecturas adicionales

- Chadwick, P. K. (1992). *Borderline: A Psychological Study of Paranoia and Delusional Thinking*. Londres: Routledge.
- Claridge, G. y Davis, C. (2003). *Personality and Psychological Disorders*. Oxford: Oxford University Press.
- Read, J., Mosher, L. R. y Bentall, R. P. (eds) (2004). *Models of Madness: Psychological, Social and Biological Approaches to Schizophrenia*. Londres: Routledge.

Personalidad: emoción y motivación

OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

El lector podrá:

1. Definir el significado de las diferencias individuales y explicar las fuentes aleatorias y sistemáticas de variación.
2. Evaluar los principales modelos estructurales de la personalidad.
3. Analizar la manera en que los sistemas emocionales y motivacionales básicos se han relacionado con la extraversión y el neuroticismo.
4. Resumir los estudios de genética molecular y neuroimagenología relacionados con la personalidad.
5. Evaluar los enfoques evolutivos asociados con las diferencias individuales.

Toda persona que haya vivido o llegue a vivir es única. Esta singularidad forma parte del estudio de la *personalidad*, que también se conoce como “diferencias individuales” o “psicología diferencial”. Este capítulo explora este fascinante tema en función de la manera en que la perspectiva biológica ayuda a explicar la variación observada en la conducta cotidiana (normal), al igual que en la conducta psicopatológica (anormal): con los rasgos con su elemento más importante.

Además de resumir los fundamentos biológicos de la personalidad, este capítulo tiene otra finalidad en nuestra comprensión de la psicología biológica: mostrar la manera en que se puede utilizar exitosamente un enfoque reduccionista para explicar el surgimiento de fenómenos complejos en los sistemas biológicos a partir de elementos mucho más simples; tal complejidad psicológica ya se ha visto en la construcción de la experiencia sensorial basada en la estimulación sensorial cruda (véase capítulo 5).

En años recientes se ha renovado el interés en la biología de la personalidad, en parte como resultado de las oportunidades abiertas por las nuevas tecnologías (p. ej., psicogenómica y neuroimagenología). Pero, antes del decenio de 1980, existía la creencia

general en la psicología de que la personalidad era una construcción social y que, en la medida en que siquiera se considerara que la personalidad es un concepto viable, entonces las explicaciones biológicas serían, en el mejor de los casos, muy limitadas o, en el peor, se enfocarían en niveles inapropiados de descripción. A pesar de las tendencias recientes, sigue habiendo mucha confusión acerca de la naturaleza de la personalidad; por ende, nuestro viaje por la personalidad comienza con una discusión de los temas conceptuales que rodean al campo. (Una rica fuente de información está disponible en www.personality-project.org, el sitio manejado por uno de los principales psicólogos de la personalidad, William Revelle.)

Singularidad de la personalidad

¿Qué se quiere decir con “singularidad”? Si le pido que defina su singularidad, usted listaría varias características y cuando le pidiese que piense en las razones por las que su personalidad es singular, con toda seguridad citaría sus experiencias vitales. Es poco probable que usted definiese su personalidad en función de los procesos cerebrales moleculares y celulares, como tampoco pensaría acerca de nuestras personalidades en términos de secuencias AGCT, canales iónicos, interacciones alostéricas y circuitos reverberantes de Hebb. Sin embargo, la personalidad es el producto del cerebro.

¿Cómo es compatible este pronunciamiento científico escueto —que, cubierto con los elegantes ropajes de los procesos bioquímicos y redes neuronales recursivas, *debe* ser cierto— con nuestro sentido de singularidad? Éste es el problema central que ha conducido a equívocos en la explicación científica de la personalidad.

Diferencias sistemáticas y aleatorias

Existen dos aspectos importantes en los que los individuos son únicos: *a) diferencias sistemáticas* y *b) diferencias aleatorias*. Para ilustrar esta distinción, consideremos a dos gemelos idénticos (MC). Estos clones genéticos tienen el mismo genoma y asumamos adicionalmente que se les ha criado en el mismo ambiente. Sin tomar en cuenta ninguna complicación prenatal o traumatismo físico (p. ej., infecciones durante la infancia), estos dos niños tienen cerebros similares y procesos psicológicos y conductas parecidos, quizá también se pueda suponer que habrían experimentado subjetivamente al mundo de maneras similares. Pero no debería esperarse que tengan personalidades idénticas.

No obstante, cuando se comparan las *diferencias* entre los gemelos con las diferencias entre otras personas, se vuelve aparente algo importante: la *diferencia* entre los gemelos es mucho menor que entre otras personas. (El estudio de tales diferencias es, por supuesto, el dominio de la genética cuantitativa; p. ej., estudios con gemelos; véase capítulo 13.)

Las fuentes aleatorias (no sistemáticas) de influencia en la personalidad no son de interés para el científico investigador; pero, para *usted* y para *mí*, representan muchas cosas que son importantes: en gran medida nos definimos por nuestras experiencias “aleatorias”. Estas influencias en el desarrollo de nuestra personalidad nos dan una sensación de nuestro sí mismo y de nuestros puntos de vista acerca del mundo: proporcionan nuestro propio sentido personalizado de la vida. Por tanto, podría parecer extraño —quizás un tanto perverso— estudiar a la personalidad como las diferencias sistemáticas *entre* personas, pero eso es lo que el científico investigador debe hacer en su formulación de modelos generales de personalidad que intentan proporcionar principios y leyes suficientes para describir y explicar la conducta individual.

Por supuesto, esta singularidad no implica la ausencia de la operación de leyes sistemáticas, pero sí significa la casi imposibilidad de explicar todas y cada una de las diferencias en términos de la precisión de las herramientas científicas actualmente disponibles en psicología. Un tipo similar de “caos” se observa en otros sistemas naturales y biológicos, donde una perturbación de los estados iniciales o continuos del sistema produce resultados sumamente complejos e impredecibles (para una discusión de cómo se relacionan tales procesos con la personalidad, véase Carver y Scheier, 1998). Quizá con el tiempo, a medida que aumente la sofisticación en la medición y teoría, estas “diferencias aleatorias” se puedan volver “diferencias sistemáticas (es decir, predecibles)”, lo cual permitirá que estas fuentes de variación, las diferencias subyacentes entre personas, se expliquen con leyes generales de conducta.



¿Existen fuentes de influencia sobre la personalidad que nunca se puedan estudiar con las herramientas de la ciencia?

Sistemas nerviosos conceptual y real

El preámbulo ha establecido el escenario para nuestra exploración de las bases biológicas de la personalidad. Ahora bien, es tentador listar los diversos (de hecho, los muchos) modelos descriptivos de la personalidad y luego presentar las varias teorías biológicas que pretenden explicar estos modelos descriptivos —muchos textos siguen este camino trillado. Pero este capítulo sigue un curso más inusual al enfocarse en los elementos fundamentales del abordaje biológico de la personalidad—.

Antes de seguir adelante, es necesario definir el concepto de “rasgo”. Los rasgos son los cimientos psicológicos de la personalidad y sus bases biológicas se construyen de acuerdo a “planos” que pueden “interpretarse” a través de los experimentos conductuales (teoría del aprendizaje). Incluso sin conocer el funcionamiento del sistema nervioso real, la teoría del aprendizaje ayuda a construir un “sistema nervioso conceptual” que entonces puede utilizarse como andamiaje de nuestros intentos por comprender cómo funciona el sistema nervioso real (fisiológico) (Gray, 1975). De este modo, existe un diálogo bidireccional entre los datos conductuales (psicología) y los datos cerebrales (neurología): estos datos se conjuntan en la neuropsicología. Según el enfoque inspirado en Hebb (véase capítulo 1), un cerebro “sin mente” no es mejor que una mente “sin cerebro”: se requiere tanto el aspecto *neurológico* como el *psicológico*.

Según Gray (1972, pp. 372-3):

tanto los factores genéticos como los ambientales, y la interacción entre ellos, deben actuar alterando las bases *fisiológicas* de la conducta. A la larga, cualquier explicación de la conducta que no esté de acuerdo con el conocimiento sobre los sistemas neuroendocrinos y que no se haya logrado a través del estudio directo de la fisiología *debe* estar equivocada.

Por ende, el conocimiento y estudio de la fisiología de la conducta son fundamentales para comprender la personalidad. Esta cuestión se subraya por la existencia de numerosos modelos teóricos y descriptivos de la personalidad: el estudio biológico de las bases de la personalidad es clave para construir las superestructuras teóricas más elaboradas.

El comienzo del viaje hacia esta neurociencia de la personalidad está equipado con una definición de trabajo:

La personalidad está compuesta de características estructurales (es decir, “rasgos”) y procesos funcionales (es decir, el “sistema neuroendocrino”) que organizan las reacciones ante los estímulos ambientales para producir patrones predecibles de emoción, cognición y conducta a través del tiempo y en diferentes situaciones.



¿Por qué una explicación fisiológica es una parte importante de cualquier teoría viable de la personalidad?

Expresión de emoción en los animales y el hombre de Darwin

Los modelos neuropsicológicos actuales de la personalidad dependen en gran medida de los procesos emocionales, pero no siempre ha sido así. Por tanto, es interesante que una de las obras maestras de Darwin (1872), olvidada (o cuando menos ignorada) durante largo tiempo —*La expresión de emociones en los animales y el hombre*—¹ se haya enfocado en: *a*) los aspectos comunes de las emociones entre los animales no humanos y los seres humanos y *b*) la naturaleza de la emoción observada en los seres humanos (proporciona una estructura descriptiva y explicativa inicial). El libro de Darwin es una obra maestra de observación cuidadosa e interpretación muy brillante —una indicación de su genio es que si se publicase en la actualidad, seguiría siendo fresca y relevante—.²

Al demostrar las semejanzas entre las expresiones faciales de animales y humanos, Darwin estableció un vínculo evolutivo a lo largo de la escala filogenética y mostró que las expresiones emocionales son universales y no son específicas de la cultura: esta hipótesis se ha establecido ahora firmemente y es una de las principales fuerzas impulsoras en la comprensión de la emoción humana (Ekman, 1998).³ Darwin no trató de manera específica el tema de la personalidad, pero su libro está lleno de ejemplos de diferencias individuales en expresiones emocionales.

Tres principios de Darwin para la expresión emocional

Darwin propuso tres principios de la expresión de la emoción para responder la pregunta de “*por qué*”. *a*) *Hábitos útiles asociados*: algunas acciones y expresiones alivian ciertas sensaciones y deseos cuando se experimentan ciertos estados mentales, y si a lo largo del tiempo estos hábitos se vuelven permanentes —con frecuencia, estas expresiones satisfacen funciones fisiológicas— en este caso había una clara adherencia al proceso lamarckiano de herencia adquirida.⁴ *b*) *Antítesis*: según el primer principio de hábitos asociados, ciertos estados mentales (p. ej., enojo) conducen a ciertas acciones habituales, pero cuando se induce el estado mental opuesto (p. ej., dicha), existe una tendencia fuerte e involuntaria a realizar las acciones y expresiones de naturaleza directamente opuesta. Estas reacciones opuestas parecen negar la acción contraria y se presenta una exageración opuesta de la acción y expresión para comunicar el estado mental inverso. Darwin mostró que las expresiones corporales posturales de un perro que está a punto de atacar (cuerpo erguido, cola erecta, pelo erizado, orejas levantadas y dirigidas hacia delante, mirada fija y hocico cerrado firmemente) son opuestas a las del mismo perro cuando llega su amo (es decir, cuerpo reclinado, cola baja y que se menea de un lado a otro, pelo liso, orejas hacia abajo, cabeza baja y hocico abierto). *c*) *Acción directa del sistema nervioso*: la estimulación del sistema nervioso da lugar a ciertas formas definidas de acción y expresión, dependiendo de la conexión de las células nerviosas y, en parte, como resultado del hábito (dado el conocimiento limitado del sistema nervioso en esa época, este principio es necesariamente vago).

Dicho esto, ¿qué tiene que ver el trabajo de Darwin con la personalidad? Primero, se demostró la importancia de las semejanzas entre especies en la expresión de emoción: esto es importante en relación con la personalidad porque los modelos biológicos han dependido en gran medida de datos experimentales provenientes de animales no humanos (p. ej., efectos farmacológicos, lesiones y crianza selectiva; véase adelante). Segundo, se destacó la importancia de las emociones básicas en el comportamiento humano —durante el apogeo del conductismo, las “emociones” se consideraban como un reflejo de un modo de pensar anticuado y confuso acerca de la mente—. En último lugar, en este libro es evidente que el aprendizaje (principio 1) y la genética/fisiología (principio 3) pueden

influir la conducta emocional compleja. Todo lo que se tiene que añadir ahora a la explicación de Darwin para la emoción es la idea de variación en la población —un principio central para todo el concepto de la evolución (véase capítulo 2)— para que podamos ver que las diferencias individuales en la expresión emocional son importantes para la personalidad. Este argumento también apoya la idea de que los animales no humanos tienen personalidades (véase más adelante).

Expresión y comunicación

Es interesante señalar que, a diferencia de la mayoría de los trabajos actuales acerca de la expresión de la emoción, la explicación de Darwin no se enfocó en su función de comunicación. Como se analizará después, el reciente trabajo con neuroimagenología ha utilizado las expresiones faciales para sondear y comprender las bases neurológicas de la emoción y ahora se está utilizando también para explorar las bases neurológicas de la personalidad. De hecho, Darwin evitó cualquier discusión sobre la comunicación hasta el final de su libro. ¿Estaba evitando esta función? Según Ekman (1998) es muy posible que haya sido así. Un concepto popular en la época en que Darwin escribió esta obra era que las expresiones habían sido dadas al hombre por el Creador para comunicar sus sentimientos íntimos. Darwin estaba ansioso por refutar el papel del Creador y quizás haya sobrecompensado al descuidar este tema (casi) por completo.

En términos de valor adaptativo, las expresiones emocionales satisfacen una importante forma de comunicación, al conferir ventajas en términos de aptitud por parentesco —los familiares genéticos que observasen la emoción experimentada sabrían, a través del aprendizaje por observación, que un estímulo específico (p. ej., serpiente) se asocia con un estado emocional específico, como se revela a través de la expresión (el aprendizaje por observación activa muchos de los circuitos nerviosos implicados en el aprendizaje directo)—. La aptitud inclusiva explicaría la manera en que pueden transmitirse los genes que codifican para la expresión de la emoción (véase capítulo 2); en este sentido, sería interesante observar si los detalles de la emoción expresada varían en función del parentesco genético (una hipótesis que todavía debe someterse a prueba). A partir de los estudios con neuroimágenes, que se discuten más adelante, la percepción de rostros emotivos no parece transmitir información pura, pero puede inducir el estado emocional; esto tendría una importante ventaja para la supervivencia, ya que proporcionaría la motivación para acercarse a los estímulos que producen estados positivos y evitar los estímulos que producen emociones negativas en los demás.

Los datos neuroimagenológicos revelan algo más de interés para una perspectiva darwinista de la emoción: las expresiones faciales son “contagiosas” (véase Wild, Erb y Bartels, 2001). En el cine, un truco común para inducir emoción (p. ej., horror: terror + compasión) consiste en mostrar la expresión emocional del actor que ve algún estímulo (que el espectador no puede ver) (p. ej., un monstruo que se aproxima). Este truco se utilizó hábilmente en el filme de 1960 *Peeping Tom (El fotógrafo del pánico)*, dirigida por Michael Powell, en la que un sádico sexual (quien tiene traumas debido a que su padre médico lo utilizó como sujeto de sus experimentos caseros sobre temor) induce un terror progresivo en sus víctimas haciéndoles observar sus propias expresiones faciales de temor al momento de ser atacadas; un inteligente uso del principio de contagio de la emoción (figura 17.1). En una cuestión relacionada, es interesante la fascinación humana con las representaciones de horror; todo el género del cine de horror es testimonio de esta fascinación: ¿es posible que los seres humanos tengan una disposición a prestar estrecha atención a las circunstancias de las experiencias horripilantes de otras personas y, por tanto, a participar de manera segura en una experiencia vicaria potencialmente útil (que en ocasiones puede salvar su vida)?



FIGURA 17.1

Escena de *Peeping Tom*. El principio del contagio de la emoción se empleó hábilmente con propósitos dramáticos en el filme, en el que un sádico sexual generaba terror en sus víctimas al obligarlas a observar sus propios rostros de temor. (Fotografía cortesía de Kobal Collection.)

Con base en el trabajo fundamental de Darwin, las *emociones básicas* (enojo, felicidad, temor, sorpresa, asco y tristeza) se consideran como formas universales de expresión (y, por tanto, de experiencia) emocional en todas las sociedades humanas (Ekman y Friesen, 1971) —incluyendo aquellas sociedades que no han recibido influencia de Hollywood—. (Una teoría poco probable era que las emociones aparentemente universales mostradas por las sociedades antropológicamente interesantes era el resultado de imitación de las expresiones occidentales observadas en las películas; véase Ekman, 1992.) Se ha dedicado un trabajo considerable a comprender el procesamiento nervioso de estas expresiones emotivas básicas; véase Batty y Taylor, 2003 (figura 17.2).

Personalidad en los animales

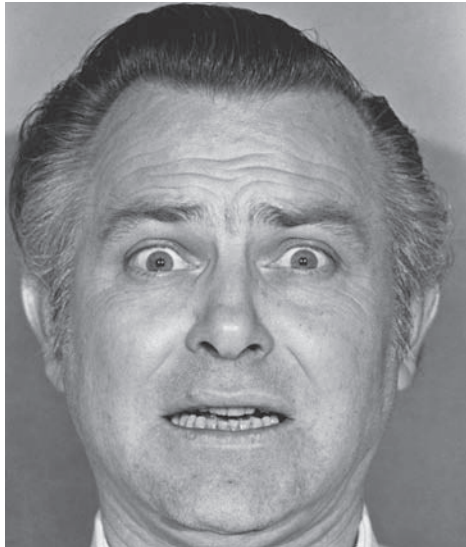
Esta discusión ha supuesto que los animales no humanos también tienen personalidades y, de hecho, gran parte de este capítulo analiza las teorías de personalidad que se basan en estudios del cerebro y conducta con animales no humanos. En este punto sería sensato pausar para considerar si tiene sentido hablar de una “psicología animal” —por supuesto, esto se sigue considerando como un oxímoron en algunas áreas de la psicología—.

Desde una postura cartesiana (véase capítulo 1), es insensato hablar de personalidad animal porque sólo los seres humanos tienen mentes; “los animales” son poco más que maquinarias de relojería y, por ende, no tienen “personalidad” —cuando menos ninguna que se pueda comparar con la personalidad humana—. Dado que en la actualidad el dualismo cartesiano ha caído en desgracia en la ciencia, podría considerarse que la personalidad animal se acepta en psicología; pero, como señaló Gosling (2001, p. 78), “Incluso ahora, es frecuente que la idea de ‘personalidad animal’ se vea con escepticismo o incluso que se ridiculice”.



FIGURA 17.2

Seis expresiones faciales emocionales básicas: sorpresa, tristeza, felicidad, temor, asco y enojo. (© 1988-2005 Paul Ekman.)



Sin embargo, algunos de los pioneros de la psicología tomaron en serio esta posibilidad (p. ej., Donald Hebb). Por ejemplo, Robert Yerkes (1939, p. 97) escribió:

Estoy suponiendo que personalidad es el término correcto y adecuado para lo que ahora se sabe acerca de la conducta integrada del chimpancé. De hecho, dentro de mis creencias actuales, no hay duda de la realidad de la mente, individualidad y personalidad del chimpancé.



PREGÚNTASE

¿Con base en el trabajo de Darwin podemos inferir que los animales no humanos *experimentan* emociones de manera similar a los humanos?

El trabajo de Darwin fue importante para destacar las continuidades entre las expresiones (y, por ende, la experiencia) humanas y no humanas de la emoción y, al hacerlo, traer el análisis evolutivo a una de las funciones más importantes de la mente humana. Este innovador trabajo preparó el camino para la construcción de una neurociencia de la emoción y de las diferencias individuales en procesos emocionales: los fundamentos de la personalidad.

Emoción como ficción

Antes de seguir adelante, consideremos la perspectiva conductista de la emoción. Como señaló Skinner (1953):

Las “emociones” son excelentes muestras de los ejemplos ficticios acerca de las causas ficticias a las que comúnmente atribuimos la conducta.

De este modo, según Skinner, las emociones son ficciones que no impulsan la conducta; son construcciones de la mente —cuando mucho, epifenómenos distractores— que tienen poca importancia científica. Skinner no discute el surgimiento de la emoción como algo que evolucionó siguiendo los procesos darwinistas, como tampoco consideró importantes los estados centrales de motivación englobados en las emociones. Sin embargo, *sí* existe un problema con la emoción y éste comparte mucho con el problema de la conciencia que se discute en el siguiente capítulo; a saber ¿por qué *sentimos* estados emocionales y por qué el reforzamiento (p. ej., recompensa) no funciona sin este estado intermedio?

Jaak Panksepp: neurocientífico y padre doliente

Uno de los psicólogos más influyentes en el área de la emoción es Jaak Panksepp. Su *Affective Neuroscience: The Foundations of Human and Animal Emotion* (1998: Neurociencia del afecto: fundamentos de la emoción humana y animal) definió un nuevo campo en la investigación psicológica. Éste es el recuento de lo que sucedió mientras escribía este trabajo fundamental:

a la mitad del presente trabajo, sufrí el mayor dolor de mi vida: mi preciosa hija... murió junto con tres amigos, en una funesta tarde de Viernes Santo en 1991, cuando un conductor alcoholizado, que se había pasado el alto, chocó a gran velocidad contra su automóvil. Después del suceso, mi espíritu se desmoralizó y no pude enfrentar las labores de este libro durante varios años. A través de la magia de los amigos y de los fármacos psiquiátricos modernos, se restauró en parte mi ánimo. En el otoño de 1993 reinicié el proyecto y finalmente dediqué una energía renovada a estos trabajos en amorosa memoria de mi hija. (p. x).

Esta narración revela algunas cosas importantes sobre la emoción. Primero, ¿por qué tenemos tales emociones intensas y dolorosas? Si se supone que no satisfacen una función —lo cual sigue siendo una posibilidad— entonces no se explica ni su origen ni su expresión. Segundo, la emoción tiene consecuencias conductuales y tales consecuencias

cumplen con fines importantes: las emociones no son “cosas mentales” sin propósito, descarnadas. En el caso del duelo, implican un periodo de intensa revaloración y retraimiento del ambiente que con frecuencia conduce a la depresión: ésta parece ser una respuesta adaptativa ante un suceso muy aversivo que ocurre sin advertencia (es decir, sin poder preverlo) —bajo tales circunstancias, el retraimiento de la conducta cotidiana ofrece la posibilidad de evaluar el propio repertorio conductual (no exitoso) (véase capítulo 14)—; en el caso de Panksepp esto se podría considerar “no adaptativo”, pero tal respuesta hubiese sido importante en nuestro pasado ancestral cuando nuestro comportamiento podía conducir a la muerte (p. ej., no hacer suficientes planes para proteger a nuestras crías de los depredadores).

Finalmente, los psicólogos de la emoción que tienen una base neurobiológica, como Panksepp (pero todos los psicólogos de este tipo, ya que pocos han escapado a un duelo de algún tipo), desarrollan teorías neurológicas tomando en cuenta la naturaleza subjetiva de las emociones. Por tanto, la discusión de las “emociones como estados centrales provocados por los reforzadores”, que se escuda en un lenguaje bastante clínico, no niega la naturaleza subjetiva de la emoción —que con frecuencia es demasiado real— sino que, más bien, coloca el tema en términos científicos apropiados para poder entender su naturaleza neuropsicológica y, en última instancia, su calidad subjetiva esencial.

De este modo, las emociones son hechos: *son* datos —esto quizá las vuelva interesantes pero, por supuesto, no las vuelve científicamente importantes—.⁵ Sin embargo, dado lo que se sabe sobre su especificidad, su evocación a través de reforzadores y sus consecuencias conductuales, parecería prematuro —incluso injustificado— descartarlas como “ficciones”: el que finalmente se les relegue a este nivel científico inferior debería ser consecuencia de un examen científico adecuado y tal examen no debería morir antes de nacer debido a una aseveración (filosófica) de su irrelevancia.

El libro de Darwin, *Expresión*, hizo mucho por mostrar que la emoción se puede medir de manera objetiva y ahora los efectos conductuales de la emoción se están estudiando rigurosamente —como Panksepp, Darwin también sufrió la intensa emoción de perder a un hijo amado—.⁶ A diferencia del trabajo de Skinner, esta investigación está mostrando que el concepto de emoción es necesario para dar sentido a los datos experimentales: por ejemplo, ¿por qué la presentación de una recompensa y la omisión/terminación del castigo esperado tienen efectos similares? La hipótesis de que ambas activan una vía central del “placer” en el cerebro, que puede sufrir lesiones, observarse en una neuroimagen, alterarse con fármacos y medirse durante conducta recompensada, proporciona el fundamento científico para el concepto de la emoción positiva. Ya se ha señalado la necesidad de inferir estados centrales para comprender la conducta en los paradigmas estándar de condicionamiento (p. ej., preconditionamiento sensorial; véase capítulo 7) —también es necesario invocar estos estados centrales para comprender la conducta de los animales no humanos, la cual, también, muestra todos los signos explícitos de una experiencia emocional—. La cualidad subjetiva de la emoción (“qualia”; p. ej., la angustia del duelo) se considera en el siguiente capítulo.



PREGÚNTASE

¿Realmente estaríamos mejor sin las emociones negativas?

Economía y política de la emoción

¿Cuál es la función de la emoción? La emoción se puede considerar como un dispositivo que ejerce control sobre la asignación de los recursos psicológicos. En estados de emocionalidad intensa, los recursos psicológicos se dedican a las demandas de la amenaza (o promesa). La emoción abre las compuertas afectivas e inunda todos los procesos psicológicos. En el caso de un fuerte temor, la atención se enfoca a la fuente de la amenaza, toda la actividad cognitiva en proceso se detiene y los recursos se asignan a procesar la

naturaleza de la amenaza. En tales estados, se altera la capacidad intelectual y se alistan los recursos —o, de manera más precisa, se “reclutan”— para la tarea que se tiene enfrente. Las emociones positivas, como el amor, tienen un efecto similar de anegar todo el sistema psicológico con un cierto tono hedónico positivo.

En la vida diaria, es posible vincular a la mente con una “economía mixta” donde una emoción y una actividad cognoscitiva de bajo nivel funcionan juntas de manera flexible pero, con la evocación de estos procesos, el sistema entra en pie de guerra y en un modelo de “economía de estado” donde todos los recursos se dedican a resolver el reto inmediato (favorable o desfavorable). Los pacientes con trastornos afectivos viven en una economía de estado de este tipo: sus emociones inundan todo el sistema y los colocan en un estado hedónico negativo. Un estado mental de “libre mercado” no sería adaptativo: es necesario que emoción y cognición se conjunten para que la activación de la emoción, detonada por las amenazas/promesas ambientales, influya en los procesos cognoscitivos (p. ej., atención, memoria y solución de problemas).

Desde esta perspectiva, la función de la emoción es influir en todos los procesos psicológicos en curso para satisfacer los retos presentados por el reforzamiento (un caso especial de retroalimentación del ambiente): sirve para cubrir todo el sistema de un tono emocionalmente cargado y, de manera parecida a los efectos de un filtro, el mundo externo se percibe y procesa de una manera sumamente selectiva (y, a veces, distorsionada).

La “guerra fría” de la activación emocional

Un aspecto importante de las emociones es su naturaleza involuntaria: son obligatorias. Su naturaleza involuntaria se observa en la ansiedad y en la depresión clínicas (capítulos 14 y 15) y también en las emociones “normales” de todos los días. Por ejemplo, cuando muere un ser amado, sentimos pena; cuando nos insultan, sentimos enojo; cuando tenemos que dar una plática frente a otros, sentimos ansiedad, y cuando vemos el éxito de nuestros hijos, sentimos orgullo. Aunque es posible cierto grado de control sobre nuestras emociones, la mayoría de las emociones, la mayor parte del tiempo, simplemente se “disparan”. En muchas situaciones, sería bastante preferible si se pudiera controlar la emoción: ¿quién quiere sentir la dura pena del duelo o la ansiedad extrema de preparar una conferencia o un examen importantes? Pero, ¿por qué las emociones son involuntarias?

La estrategia MAD del día del juicio final

Desde una perspectiva evolutiva, las emociones involuntarias hacen sentido. Pinker (1997) vincula las emociones con la estrategia nuclear de la guerra fría entre Estados Unidos-Rusia de las décadas de 1950, 1960 y 1970: destrucción mutua asegurada (MAD*). (Esta estrategia se trató con propósitos cómicos en la película de Peter Sellers *Dr. Strangelove* [Dr. Insólito].) La estrategia MAD de la guerra fría se basaba en un Dispositivo del juicio final, que es un máquina que, al detectar la llegada de misiles balísticos, *automáticamente* respondería el ataque —no habría un comité o reunión presidencial a mitad de la noche para discutir el siguiente curso de acción; en lugar de ello, la acción sería inmediata, mortal y segura—. La lógica de esta estrategia MAD era que, dado que ambos bandos conocían este resultado *seguro*, ninguno sería tan tonto como para iniciar un primer ataque y, por tanto, garantizar su propia destrucción. La certeza de la destrucción mutua era preferible a la incertidumbre implicada en las decisiones

* *N. de la T.*: Las siglas MAD forman, quizá de manera intencional, la palabra en inglés para “loco” o “enojado”.

gubernamentales voluntarias, que introducían predicciones y la mayor probabilidad de que uno de los bandos concluyera que podría sobrevivir si lanzase un primer ataque. (La comedia del filme *Dr. Strangelove* ocurre cuando un misil se dispara accidentalmente, detonando el Dispositivo del juicio final de la URSS.)

La emoción se puede comparar con el Dispositivo del juicio final. Cuando muere un ser amado, sentimos una terrible pena. Ahora bien, si tuviéramos control de la emoción, entonces intentaríamos reducir esta pena; de hecho, ésta es la meta de la terapia de duelo. Lo mismo ocurre con el temor, la ansiedad, el asco, el enojo, etc. No obstante, dado que estas emociones motivan conductas que han evolucionado por selección natural para evitar los estímulos amenazantes y peligrosos, esta terminación de la emoción reduciría la aptitud (es decir, la viabilidad y la fecundidad). Además, si otros conespecíficos supieran que usted puede controlar sus emociones, entonces no necesariamente esperarían un ataque como represalia: es esta casi certidumbre de una represalia lo que les disuade en primer término de su conducta. Entonces, según la psicología evolutiva, para convencer a los conespecíficos de que usted realizará una represalia con la misma intensidad, primero tiene que convencerse a *sí mismo*, no a ellos; de aquí la naturaleza involuntaria de los sentimientos emocionales. ¿Cuántas veces ha escuchado que la gente dice “no pude controlarme”?

De este modo, es posible que las emociones representen una estrategia general del juicio final que se activa automáticamente al ocurrir ciertos sucesos (p. ej., la pérdida de un ser querido o un insulto verbal). Esta estrategia tiene dos propósitos: *a*) garantizar que los individuos cosechen las consecuencias de su propia conducta que reducen la aptitud genética y *b*) señalar a los otros que usted cosechará las consecuencias de su propia conducta (es decir, la destrucción mutua asegurada). Este tipo de enfoque de la emoción nos ayuda en gran medida a comprender la naturaleza automática de la generación de estados emocionales, al igual que la variedad e intensidad de las experiencias emocionales, en especial aquellas de la variedad negativa. Si fuera posible el control de la emoción, entonces no existirían la ansiedad ni la depresión.



¿Cuáles serían algunas de las consecuencias de la capacidad para suprimir los estados emocionales?

Modelos estructurales de la personalidad

Esta sección considera algunos de los principales modelos estructurales (descriptivos) de la personalidad; en secciones subsiguientes se relacionarán estos modelos descriptivos con factores biológicos causales. Al inicio debería señalarse que el desarrollo de la mayoría de los modelos estructurales de la personalidad no ha tomado en cuenta las posibles bases biológicas y sólo ha sido en años recientes que se ha intentado desarrollar modelos descriptivos de acuerdo con los sistemas emocionales conocidos dentro del cerebro.

Análisis factorial

Se han hecho muchos intentos por clasificar las diferencias individuales en una estructura taxonómica mediante el uso de diversas formas de análisis multivariados. La técnica del análisis factorial se ha utilizado ampliamente para tal propósito. Éste es un procedimiento matemático complejo y se emplea de varias maneras en la investigación sobre personalidad. No contamos con suficiente espacio como para hacer justicia a esta importante técnica, pero debería ser posible comprender los principios básicos sin gran esfuerzo (para una introducción, véase Kline, 1993) —no se preocupe si los detalles de este procedimiento le parecen extraños en un inicio (es una técnica difícil de entender)—.

El propósito del análisis factorial es reducir una matriz de correlación en un número menor de “ejes” o “factores” que le ayuden a definir, comprender y designar las prin-

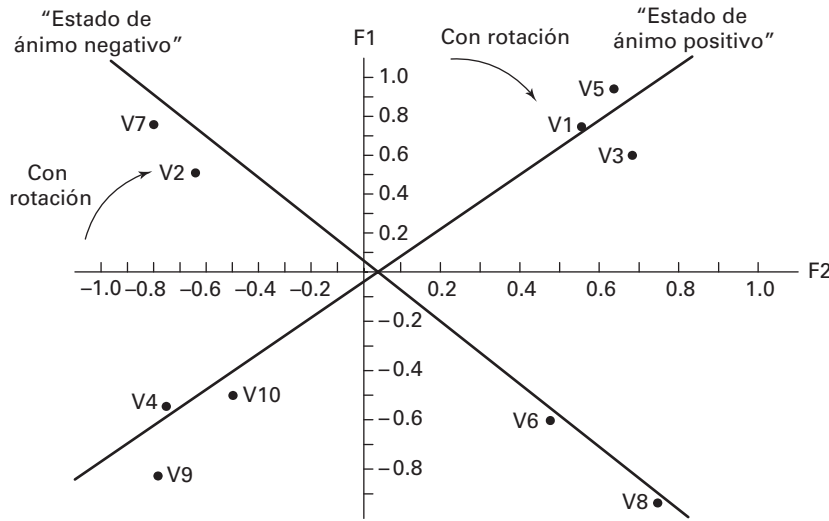


FIGURA 17.3

Factores sin rotación y con rotación. Gráfico de las variables en el espacio bidimensional que muestra la solución sin rotación (F1 y F2) y la solución con rotación, lo cual simplifica la interpretación del patrón de cargas factoriales (es decir, cada variable se carga sólo hacia un factor).

la que el proceso de “rotación” tiene tal importancia. Al examinar el patrón de cargas factoriales, es evidente que todas las variables tienen cargas hacia ambos factores.

El cuadro 17.2 muestra el patrón de cargas factoriales en la “solución con rotación”. Estas cargas con rotación están mucho más simplificadas: cada variable tiene cargas sólo en un factor (señalado en negritas). Estas cargas factoriales se pueden graficar de manera bidimensional para mostrar cómo se relacionan con los factores rotados (véase figura 17.3).

En la solución sin rotación es posible designar al factor 1 (F1) como “Intensidad del estado de ánimo” y al factor 2 (F2) como “Estado de ánimo negativo-positivo”. Pero en la solución con rotación, al factor 1 se le puede designar como “Estado de ánimo positivo” y al factor 2 como “Estado de ánimo negativo” (figura 17.3). Aunque los datos mostrados aquí son fabricados, el patrón de cargas refleja lo que frecuentemente se

Cuadro 17.2 Matrices factoriales “sin rotación” y “con rotación” que muestran las “cargas” de las variables originales en los factores.

	Solución sin rotación		Solución con rotación	
	Factor 1 “Intensidad del estado de ánimo”	Factor 2 “Estado de ánimo negativo-positivo”	Factor 1 “Estado de ánimo positivo”	Factor 2 “Estado de ánimo negativo”
V1	0.64	0.53	0.90	0.05
V2	0.45	-0.55	-0.15	0.77
V3	0.56	0.53	-0.96	0.03
V4	-0.43	-0.58	-0.75	0.17
V5	0.78	0.53	0.69	0.23
V6	-0.57	0.47	0.11	-0.72
V7	0.62	-0.66	-0.25	0.59
V8	-0.78	0.65	0.12	-0.88
V9	-0.75	-0.65	-0.77	0.09
V10	-0.34	-0.33	-0.68	-0.15

encuentra en la investigación sobre el estado de ánimo. En ocasiones, la “intensidad del estado de ánimo” se asocia con el rasgo de personalidad del neuroticismo y “estado de ánimo negativo-positivo” con introversión/extraversión; con frecuencia se ha sugerido que es preferible alguna rotación alternativa de los factores para alinearlos con fuentes biológicas de influencia independientes: por ejemplo, Sistema de recompensas = “Estado de ánimo positivo”, Sistema de castigo = “Estado de ánimo negativo” (véase adelante).

Para recapitular, los modelos estructurales de la personalidad han utilizado el análisis factorial para imponer algún orden en las correlaciones aparentemente caóticas entre las variables. Los detalles del análisis factorial son complejos; por fortuna, estos detalles no son importantes para comprender su uso en la psicología de la personalidad (los procedimientos matemáticos se realizan a través de programas estadísticos y se pueden correr fácilmente presionando un botón). El aspecto crucial que debe tenerse en mente es que las reducciones de las correlaciones a un conjunto de factores que definan el “espacio factorial” no tienen un significado psicológico; en consecuencia, el psicólogo puede mover libremente estos factores para lograr una interpretación parsimoniosa. Un ejemplo de este procedimiento se muestra adelante en el caso de la rotación de Gray para los factores de extraversión y neuroticismo de Eysenck, con base en una teoría de las bases cerebrales de la personalidad.

Modelo de los cinco factores (MCF)

Un abordaje popular para la descripción de la personalidad ha sido buscar en el diccionario los adjetivos que describen aspectos del comportamiento y luego reducir estos miles de adjetivos, por la eliminación juiciosa de la redundancia, a unos cuantos cientos de adjetivos que se pueden aplicar a un gran número de personas. La matriz de correlación resultante se puede someter entonces a un análisis factorial para derivar las dimensiones subyacentes de estos datos. Este “abordaje léxico” se basa en la suposición de que las diferencias individuales importantes se han codificado dentro del lenguaje y, por tanto, dentro del diccionario.

Este abordaje ha conducido a lo que se conoce como el Modelo de los cinco factores (MCF) o, simplemente, a los “5 Grandes”, que incluyen: extraversión, neuroticismo, amabilidad, responsabilidad y apertura a la experiencia (estos factores, y sus rasgos de orden inferior, se muestran en el cuadro 17.3; Costa y McCrae, 1992). El MCF se coloca en la tradición de un enfoque de exploración atórica (estadístico) de la descripción de la personalidad. Aunque existe mucho debate acerca de la confiabilidad, replicabilidad y validez del MCF y de estos cinco factores, la Extraversión y el Neuroticismo se encuentran, en una u otra forma en (casi) todos los modelos de la personalidad (véase Matthews, Deary y Whiteman, 2003). Una de las medidas más populares del MCF es el NEO-PI-R (Costa y McCrae, 1992) que significa Inventario Revisado de Neuroticismo, Extraversión, Apertura de Personalidad (en esta versión revisada se añadieron los dominios de Responsabilidad y Amabilidad).

Dimensiones de la personalidad

La investigación más sistemática de la personalidad fue la realizada por Hans Eysenck a lo largo de un periodo de 50 años, desde inicios del decenio de 1940 hasta finales del decenio de 1990. Eysenck estableció la confiabilidad y validez de las dos dimensiones de la personalidad: extraversión y neuroticismo, e hizo más que ningún otro psicólogo por establecer una explicación biológica de la variación observada en estas dimensiones. Resulta instructivo observar cómo difirió el enfoque de Eysenck con respecto al abordaje léxico del MCF.

Cuadro 17.3 “Facetas” de orden inferior del NEO-PI-R (de Costa y McCrae, 1992).

Extraversión	Calidez, gregarismo, asertividad, actividad, búsqueda de emociones, emociones positivas
Neuroticismo	Ansiedad, enojo/hostilidad, depresión, ansiedad social, impulsividad, vulnerabilidad
Responsabilidad	Competencia, orden, sentido del deber, necesidad de logro, autodisciplina, deliberación
Amabilidad	Confianza, franqueza, altruismo, actitud conciliadora, modestia, sensibilidad a los demás
Apertura a la experiencia	Fantasia, estética, sentimientos, acciones, ideas, valores

En contraste con el enfoque del MCF, Eysenck (1944, 1947) basó su análisis factorial en una lista de verificación médica, basado en la suposición de que los síntomas neuróticos están en el extremo de dimensiones de personalidad cuya distribución es normal —con los rasgos con su elemento más importante—. Sometió a un análisis factorial el contenido de su lista de verificación médica tomada de cerca de 700 “hombres con neurosis de combate” que habían sido hospitalizados por una variedad de trastornos (típicamente, estos pacientes no habían sufrido traumas de combate sino que simplemente eran incapaces de afrontar los rigores de la vida militar). Este análisis factorial produjo dos dimensiones principales que permitieron un resumen estadístico parsimonioso de los datos médicos (es decir, las expresiones extremas de la personalidad: neurosis). Luego Eysenck replicó estos dos factores/dimensiones con una muestra de población normal utilizando un cuestionario.

En 1952, Eysenck postuló una tercera dimensión de la personalidad, el “psicoticismo”, para explicar los trastornos psicóticos (p. ej., esquizofrenia y trastorno bipolar). Junto con la extraversión y el neuroticismo, el psicoticismo divide el espacio factorial de una manera que permite explicar la relación observada entre los trastornos psiquiátricos. Estas tres dimensiones se miden ahora en el Cuestionario de Personalidad de Eysenck (EPQ-revisado; Eysenck y Eysenck, 1991), que tiene un formato de respuesta de sí/no. En el cuadro 17.4 se presentan ejemplos de reactivos del cuestionario.

Eysenck utilizó el análisis factorial para explorar la dimensionalidad de la lista de verificación médica y los reactivos mismos se sometieron a análisis debido a la teoría de que en los trastornos clínicos se observan las expresiones extremas del comportamiento normal. Esta perspectiva ofrece una manera de anclar la posición de los factores a los comportamientos reales.

Escalas de personalidad en neurociencia afectiva (ANSP)

Otros investigadores de la personalidad han iniciado desde una perspectiva impulsada por la teoría y han creado modelos descriptivos con base en la teoría conductual, psicofarmacológica y neurocientífica. Jaak Panksepp (1982, 1998) es el defensor principal de la *neurociencia afectiva*, que se ocupa de comprender la base neurocientífica de los sistemas de la emoción y las diferencias individuales dentro de estos sistemas. Panksepp (2003) proporcionó una útil discusión de las diferencias entre la *ciencia afectiva* y la *ciencia cognoscitiva*, cuya esencia se ilustra en la siguiente cita de un artículo de Panksepp (p. 12):

En suma, una premisa guía de la “neurociencia afectiva” es que una función neurobiológica natural del cerebro es generar una colección de estados afectivos con valencia positiva y negativa, de diversos grados y tipos de excitación, que ayudan a guiar al orga-

Cuadro 17.4 Muestra de reactivos del Cuestionario de Personalidad de Eysenck (EPQ-revisado).

Extraversión	¿Tiene usted muchos pasatiempos? ¿Es usted una persona hablantina? ¿Le agrada conocer gente nueva? ¿Puede lograr que siga la fiesta?
Neuroticismo	¿Alguna vez se ha sentido “simplemente desdichado” sin ninguna razón? ¿Sufre de los “nervios”? ¿Con frecuencia le perturban los sentimientos de culpa? ¿Se preocupa de que puedan suceder cosas terribles?
Psicoticismo	¿Le alteraría mucho ver que un niño o un animal sufren? ¿En general puede confiar que las personas estén diciendo la verdad? ¿Tomaría drogas que podrían tener efectos extraños o peligrosos? ¿Su madre es (o fue) una buena mujer?
Mentira ⁹	¿ <i>Todos</i> sus hábitos son buenos y deseables? Cuando niño, ¿alguna vez faltó al respeto a sus padres? ¿Siempre se lava antes de comer? ¿Siempre practica lo que predica?

nismo en las actividades que sostienen la vida. Es posible que los afectos básicos reflejen directamente ciertos tipos de sistemas neuroinstintuales antiguos en acción —que producen una neurodinámica a gran escala que impregna la calidad de nuestros movimientos, acciones y actividades cognoscitivas superiores—. Las emociones no son simplemente procesos cerebrales encapsulados en un sentido informativo como parecerían creer algunos investigadores cognitivamente orientados.

Davis, Panksepp y Normansell (2003) desarrollaron las Affective Neuroscience Personality Scales (ANPS: Escalas de personalidad de neurociencia afectiva) para medir las variaciones en varios sistemas básicos de la emoción identificados en animales no humanos. Como señalaron los autores (p. 57):

Una de las preguntas más urgentes de la psicología humana es cómo desglosar los estados afectivos primarios que se engloban en la variabilidad temperamental que constituye la personalidad humana... En general se supone que la eficacia de la práctica terapéutica, tanto psicológica como somática, debería estar moldeada por la estructura de la personalidad de los pacientes. De hecho, en la época actual de la psiquiatría biológica, con frecuencia se sospecha que la eficacia de ciertos agentes psicotrópicos tal vez interactúe con las fortalezas y debilidades de personalidad preexistentes, lo cual conduce a la eficacia diferencial de los agentes.

Davis y colaboradores (2003) señalaron que no existe consenso sobre si la personalidad se debería estudiar con una estrategia fundada en teorías o con una estrategia puramente exploratoria y estadística. Discuten (2003, p. 58) que:

En nuestra estimación, la evaluación óptima de la personalidad emocional debería basarse en puntos de vista con base empírica que intenten dividir la personalidad siguiendo las líneas de los sistemas cerebrales emergentes que ayudan a generar los atributos psicológicos relevantes.

Además:

la variabilidad de la personalidad que es especialmente importante para comprender algunas de las principales dimensiones psicológicas de los individuos, experimentadas

Cuadro 17.5 Descripción de las escalas de las Affective Neuroscience Personality Scales (ANPS).

Factor de personalidad	Descripción del factor
<i>Afecto positivo</i>	
1. Jovialidad	Diversión vs. seriedad; jugar juegos con contacto físico; sentido del humor y risa; estar feliz y dichoso en general
2. Búsqueda	Sentir curiosidad y tener el deseo de explorar; esforzarse en encontrar soluciones a problemas y acertijos; anticipar experiencias nuevas, y tener una sensación de ser capaz de lograr casi cualquier cosa
3. Afabilidad	Una actitud nutricia y atracción hacia niños y mascotas; sentimientos de ternura hacia personas y animales necesitados; sentir compasión; sentir agrado hacia cuidar de los enfermos; deseo de ser agradable a los demás
<i>Afecto negativo</i>	
4. Temor	Sentimientos de ansiedad, tensión; preocupación y esfuerzo con las decisiones; cavilación acerca de decisiones pasadas; insomnio y típicamente falta de valentía
5. Enojo	Se irrita y frustra con facilidad, lo cual conduce a enojo; expresión verbal o física de enojo y continuar en este estado de enojo durante largos periodos
6. Tristeza	Soledad; llora con frecuencia; piensa en seres amados y relaciones pasadas; angustia cuando no está con personas amadas
<i>Factor humano</i>	
7. Espiritualidad	Sentimiento de conexión con la humanidad y la “creación” en general; sentimiento de “unicidad” con la creación; esfuerzo por alcanzar paz y armonía internas; dependencia de principios espirituales, y búsqueda del “significado” en la vida.

internamente, debería relacionarse con el nivel de actividad de sistemas específicos de la emoción.

Davis, Panksepp y Normansell (2003) construyeron un instrumento psicométrico para medir siete tendencias afectivas básicas: *a) jovialidad, b) búsqueda, c) afabilidad, d) temor, e) enojo, f) tristeza y g) espiritualidad*; según los autores, esta última es un atributo únicamente humano de especial importancia para los padecimientos psicopatológicos (véase cuadro 17.5). Estas escalas de neurociencia afectiva se basan en el análisis de Panksepp (1998) acerca de la conducta animal fundamental y, aunque no necesariamente los aceptan todos los investigadores en esta área, sí demuestran el rango de conductas animales observadas que se puede extender a los seres humanos.

La ANPS sigue estando en una etapa inicial de desarrollo y todavía no se ha evaluado contra criterios psicopatológicos o contra medidas de laboratorio de los sistemas neuropsicológicos subyacentes asociados con la emoción. No obstante, ilustra el valor de considerar las diferencias individuales en los sistemas emocionales básicos encontrados entre diferentes especies, en especial en los mamíferos “superiores”, como un fundamento para la formulación de la teoría de personalidad y el desarrollo de instrumentos psicométricos para medir los rasgos de personalidad.¹⁰

¿Existe un modelo descriptivo óptimo de la personalidad?

Existe un número vergonzosamente grande de modelos estructurales conflictivos entre los cuales elegir; cada uno tiene su propio inicio teórico (o atórico), método de construcción de pruebas y evidencia de validación únicos. El debate acerca del modelo estructural óptimo acerca de la personalidad ha dominado la psicología de la personalidad



PREGÚNTESE

¿Cómo puede ayudar un enfoque biológico a resolver el problema del número y naturaleza de los factores descriptivos de la personalidad?

durante muchos años y sigue lejos de resolverse. Por ejemplo, en respuesta a un artículo de Costa y McCrae (1992), intitulado “Cuatro maneras en las que los cinco factores son básicos”, Eysenck (1992) escribió “Cuatro maneras en que los cinco factores *no* son básicos”. Block (1995, 2001) también disiente del aparente “consenso” del MCF. Eysenck (1991) proporcionó una lista muy útil de criterios para un modelo taxonómico adecuado de la personalidad. Como se analiza adelante, estos debates quizá no sean asequibles a resolverse sin un análisis biológico exhaustivo (Corr, 2004; McNaughton y Corr, 2004) y, de hecho, es posible que diversas descripciones de espacio factorial definidas biológicamente resulten compatibles.

Por fortuna, casi todos los modelos descriptivos de la personalidad contienen a la Extraversión y al Neuroticismo, en una u otra formas, aunque a veces se les engloba bajo las dimensiones más amplias de Afecto positivo (AP) y Afecto negativo (AN), respectivamente (p. ej., las ANPS). Las emociones básicas ya discutidas encajan de manera similar dentro de este modelo de dos sistemas acerca de la personalidad, aunque cada emoción específica tiene una base neurológica independiente.

Teorías causales de la personalidad

El modelo biológico más amplio de la personalidad humana fue el desarrollado por Hans Eysenck. En 1967, Eysenck postuló que los introvertidos y extravertidos difieren porque (típicamente) tienen diferentes estados de excitación cerebral: es típico que los introvertidos tengan una excitación elevada y, por ende, desarrollan rasgos típicos de introversión (que comprende evitación del estímulo/timidez); los extravertidos típicamente muestran menor excitación y, por tanto, desarrollan rasgos típicos de extraversión (es decir, búsqueda de estimulación y naturaleza gregaria). Se postula que estos diferentes niveles de excitación (cortical) provienen de diferencias en los umbrales de respuesta en su sistema reticular activador ascendente (SRAA) en el tallo cerebral —un sistema que tiene proyecciones difusas a la corteza (véase capítulo 3)—. Según esta teoría, en comparación con los extravertidos, los introvertidos tienen umbrales más bajos de respuesta y, en consecuencia, se excitan con mayor facilidad. El concepto es que existe un equilibrio homeostático del nivel de excitación y del tono hedónico: muy poca o demasiada excitación se experimentan como subóptimas y la conducta cumple con la función de modular la excitación hasta el nivel óptimo. Esta regulación conductual constituye el rasgo de personalidad de introversión-extraversión: los introvertidos con excitación excesiva evitan la estimulación; los extravertidos con excitación baja la buscan. Según lo postulado por Eysenck, la segunda dimensión principal, el neuroticismo, se relaciona con la activación emocional (límbica) y la inestabilidad emocional.

Literalmente se han llevado a cabo cientos de estudios experimentales para evaluar las hipótesis de Eysenck y ahora ha quedado bien establecido que existe una relación entre el nivel de excitación y la introversión-extraversión a través de un amplio rango de dominios de desempeño (véase Eysenck y Eysenck, 1985). Sin embargo, el patrón preciso de efectos no es consistente y parece ser sensible a muchos factores, como la hora del día de prueba y la naturaleza precisa de la tarea conductual o cognoscitiva (para una reseña de esta literatura, véase Matthews y Gilliland, 1999). Sin embargo, la teoría biológica de Eysenck (1967) proporciona una clara fundamentación para el continuo personalidad-psiopatología: esta perspectiva dimensional de la personalidad-psiopatología se ha vuelto un hecho aceptado ampliamente (p. ej., Cloninger, Svrakic y Przybeck, 1993). Aunque los detalles de la teoría de Eysenck son problemáticos, su abordaje científico general ha resultado muy fértil, conduciendo a importantes avances en nuestra comprensión de los procesos cerebrales implicados en la personalidad.

La teoría de Eysenck genera varias predicciones importantes relacionadas con el desarrollo de las neurosis. En términos específicos, la teoría pronostica que las personas neuróticas introvertidas —es decir, aquellas que son emocionalmente reactivas y sumamente excitables al nivel cortical— presentan un condicionamiento más fácil ante estímulos aversivos y, por tanto, están más propensas a los síntomas de los padecimientos neuróticos. La asociación entre neuroticismo y trastornos neuróticos no es una tautología: son los procesos neuronales de un sistema límbico (emocional) reactivo, junto con un SRAA activo, los que promueven el condicionamiento clásico y conducen al desarrollo de síntomas neuróticos. En este contexto, estos procesos neuronales representan factores *rasgo* y los padecimientos neuróticos representan factores *estado*: el desarrollo de los estados neuróticos no es consecuencia inevitable de poseer el neuroticismo como rasgo (p. ej., los fármacos pueden reducir la reactividad emocional y, en consecuencia, retrasar el desarrollo de estados neuróticos en individuos con elevado rasgo neurótico).

Gray (1970, 1981; véase Corr, 2004) ha analizado los problemas con la teoría de Eysenck. Estos problemas condujeron a la formulación de una explicación biológica alternativa de la extraversión y el neuroticismo que se discute aquí —otros investigadores han replicado el abordaje general de esta teoría en modelos similares de la personalidad (p. ej., Cloninger, Svrakic y Przybeck, 1993; Depue y Collins, 1999)—.

Teoría de sensibilidad al reforzamiento (TSR)

Con base en una crítica hecha al modelo de personalidad de Eysenck, Jeffrey Gray (1970, 1981) propuso que la extraversión y el neuroticismo deberían rotarse para alinearlos con dos sistemas neurobiológicos importantes: *a*) un mecanismo de castigo y *b*) un mecanismo de recompensa (Pickering, Corr y Gray, 1999; véase figura 17.9 adelante). Basado en varias líneas de evidencia, Gray (1970) afirmó que el factor de “ansiedad” (Ans) se asociaba con un mecanismo de castigo y que la “impulsividad” (Imp) se asociaba con un mecanismo de recompensa. Según su teoría, las diferencias individuales en estos mecanismos de castigo y recompensa dan lugar a los patrones característicos del comportamiento: castigo = ansiedad; recompensa = impulsividad. Esta teoría, conocida ahora como Teoría de sensibilidad al reforzamiento (TSR; Pickering, Diaz y Gray, 1995) ha generado una cantidad grande y creciente de literatura experimental (ésta se reseña en Corr, 2004).

La TSR afirma que los individuos con impulsividad elevada son más sensibles a las señales de recompensa en comparación con los individuos con impulsividad baja y que los individuos con ansiedad elevada son más sensibles a las señales de castigo en relación con los individuos con ansiedad baja. Según esta formulación, las dimensiones de extraversión y neuroticismo de Eysenck son factores derivados de la ansiedad e impulsividad más fundamentales: la dimensión de extraversión refleja el equilibrio de sensibilidades a la recompensa y el castigo (los introvertidos son más sensibles al castigo mientras que los extravertidos son más sensibles a la recompensa), y la dimensión de neuroticismo refleja sus fortalezas combinadas (para una versión revisada de la formulación, véase figura 17.9, adelante).

La TSR puede explicar por qué los introvertidos presentan típicamente más excitación que los extravertidos: el castigo provoca mayor excitación que la recompensa y dado que los introvertidos son más sensibles al castigo, de conformidad con ello presentan (típicamente) mayor excitación. Es interesante señalar que Darwin (1872, p. 344) reconoció el poder del castigo (p. ej., crítica) para excitar la emoción con mayor facilidad que la recompensa (p. ej., elogios): “Todos sentimos más intensamente la condena que los encomios”.

Ahora existe un consenso relativo a la importancia fundamental de los procesos de reforzamiento en la personalidad; como señalaron Pickering y colaboradores (1997, p. 63),

uno no puede más que quedar impresionado ante la misma frecuencia con la que surgen relaciones significativas entre uno y otro rasgo relevante de personalidad y uno u otro cambio relevante en el comportamiento debido a los efectos del reforzamiento. Es evidente que en algún sitio del cerebro humano existen sistemas que influyen las diferencias individuales en cuanto a la sensibilidad al reforzamiento.

El modelo de la TSR de Gray es complejo y en años recientes ha respondido a nueva evidencia empírica con una importante revisión (Gray y McNaughton, 2000). La siguiente sección resume las características de la formulación más reciente de la TSR que sirve para proporcionar un modelo general de la motivación defensiva (aversiva) y de aproximación (apetitiva) y ayuda a explicar la manera en que las diferencias individuales en el funcionamiento de estos sistemas da lugar al comportamiento cotidiano (normal) y patológico (anormal) —en la naturaleza de un área neurocientífica en rápido movimiento, McNaughton y Corro (2004) ya han refinado esta teoría del 2000—.



PREGÚNTASE

¿Por qué algunos psicólogos afirman que un enfoque biológico para la comprensión de la personalidad no sólo es deseable sino esencial?

Un modelo general de la motivación defensiva y de aproximación

Los modelos biológicos de la personalidad necesitan explicar los dos principales requerimientos motivacionales de cualquier organismo viable: *a*) existe la necesidad de *evitar* los estímulos nocivos (especialmente a los depredadores) y *b*) existe la necesidad de *aproximarse* a los estímulos apetitivos (p. ej., alimento y parejas sexuales). Aquí se analiza un modelo general de motivación defensiva, que incluye los estados independientes de temor y ansiedad, así como la motivación de aproximación, que incluye los comportamientos mediados por recompensas. Este modelo se puede utilizar para explicar las semejanzas y diferencias entre los trastornos neuróticos que ya se discutieron en los capítulos 14 y 15.

La teoría de Gray y McNaughton (2000) acerca de la ansiedad se basa en estudios “etoexperimentales” en los que se observaron las conductas defensivas naturales de la rata en ambientes fabricados artificialmente (pero realistas desde la perspectiva de la rata) en los que se puede lograr un control experimental de varios factores clave. En este tipo de ambiente naturalista, se pueden estudiar los efectos de los fármacos en conductas defensivas etológicamente válidas (es decir, “etofarmacología”). Entonces, es posible utilizar estos efectos farmacológicos para analizar los sistemas; en otras palabras, se pueden identificar sistemas separables con base en su sensibilidad a diferentes clases de fármacos. Blanchard y Blanchard (1989) diseñaron una “Batería de pruebas de temor/defensividad” y una “Batería de pruebas de ansiedad/defensividad” para medir diferentes aspectos de la conducta defensiva. Mostraron que algunos fármacos afectan el temor, pero no la ansiedad, mientras que otros afectan la ansiedad, pero no el temor. Esta observación permitió la identificación de dos sistemas independientes: uno que media el temor y el otro que media la ansiedad. (Un número especial de la revista *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* se dedicó a este tema: Blanchard, Blanchard y Graeff, 2001.) Esta distinción entre temor y ansiedad representa ahora un papel principal en el enfoque de Gray y McNaughton (2000; también véase McNaughton y Corr, 2004).

El perfeccionamiento de Gray y McNaughton para la TSR de Gray (1970, 1981, 1982), que ya se mencionó antes, tiene tres sistemas principales; *a*) el sistema de *pelea-*

huida-congelamiento (SPHC); b) el *sistema de aproximación conductual* (SAC) y c) el *sistema de inhibición conductual* (SIC). Cada sistema se considera por separado.

Sistema de pelea-huida-congelamiento (SPHC)

El *sistema de pelea-huida-congelamiento* (SPHC) media las reacciones ante *todas* las amenazas (es decir, castigo incondicionado y condicionado). Este sistema está formado por una disposición jerárquica de módulos, cada uno de los cuales controla una reacción específica (véase figura 17.4) —tales modelos jerárquicos son comunes en las arquitecturas conductuales, donde el control se organiza a diferentes niveles en el sistema nervioso dependiendo de las demandas ambientales específicas (véase Toates, 2004)—.

En la parte inferior de la jerarquía se encuentra el “escape no dirigido” que está controlado por la *sustancia gris periacueductal* (SGP; una estructura localizada en el mesencéfalo), que representa la conducta cruda de huida ante la situación (es una respuesta “parecida al pánico”). Desde hace largo tiempo se ha sabido que la estimulación eléctrica de la SGP conduce ya sea a la huida (si la situación permite esta respuesta) o a la pelea (si la situación impide el escape) (Flynn, 1967; Panksepp, 1982) —Graeff asoció esta reacción con el pánico (el sentimiento que tendríamos si de pronto caminásemos frente a un tren que se aproxima)—. (Para una reseña de la literatura, véase Graeff, 2004.) En relación con los extremos del temor, terror y pánico, Darwin (1872, p. 292) señaló que existe:

una tendencia repentina e incontrolable a huir con premura, y tan intensa es ésta que es posible que los soldados más arrojados se sientan conquistados por un pánico repentino.

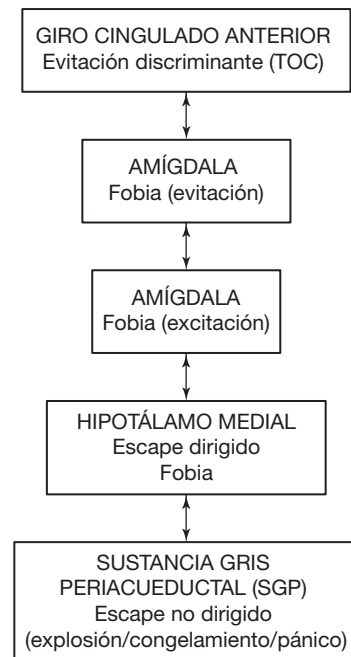


FIGURA 17.4

Jerarquía defensiva. Las amenazas se procesan a través del *sistema de pelea-huida-congelamiento* (SPHC), que está organizado de manera jerárquica, con reacciones explosivas de “pánico” en el nivel más bajo (mayor amenaza) y la evitación discriminante (amenaza potencial), asociada con el trastorno obsesivo-compulsivo (TOC), en el nivel más alto de la jerarquía. Los niveles más altos inhiben a los niveles inferiores, pero todos los niveles disponen a los demás para prepararse a una acción rápida.

Al avanzar en la jerarquía encontramos comportamientos más controlados y sofisticados: el “escape directo”, controlado por el *hipotálamo medial*, y más arriba aún, la “evitación activa”, controlada por la amígdala; al tope de la jerarquía se encuentra la “evitación discriminante”, que está bajo el control del *giro cingulado anterior*.¹¹

El SPHC es responsable de comportamientos diseñados para evitar/escapar de los estímulos aversivos y se activa cuando existe una fuerte motivación a *abandonar* el ambiente en el que se detecta la amenaza (Gray y McNaughton, 2000). Como señaló Darwin (1872, p. 289): “La palabra ‘temor’ parece derivarse de aquello que es repentino y peligroso”. Bajo tales circunstancias, huir de la situación es la estrategia preferida, pero no siempre es posible.

Una razón para creer que estas reacciones, y los estados emocionales asociados, no reflejan ansiedad en sí mismos es que los fármacos que reducen la ansiedad en seres humanos (“ansiolíticos”) son mucho menos eficaces en reducir la conducta en la Batería de pruebas de temor/defensividad, (pero la afectan más los fármacos que reducen el pánico “panicolíticos”) —los panicolíticos son mucho menos eficaces para reducir la conducta en la Batería de pruebas de ansiedad/defensividad—.

Una disociación similar se encuentra en los padecimientos clínicos en humanos. En contraste con la mayoría de los trastornos relacionados con ansiedad clasificados en el DSM, el riesgo de una fobia específica no se relaciona con la introversión neurótica (Marks, 1969) y la fobia simple no se alivia con fármacos ansiolíticos (Sartory, Mac Donald y Gray, 1990). Por esta razón, la fobia se considera como una respuesta de temor que consiste en la evitación simple del objeto temido.

Como se discute adelante, la ansiedad implica temor, pero en ambientes donde las conductas mediadas por el temor (evitantes) no son adaptativas —por ejemplo, cuando el animal se alimenta—. Este deseo de abandonar la situación (para evitar el estímulo temido) y el impulso opuesto de entrar a la situación (p. ej., para alimentarse) produce conflicto y los estados cognoscitivos y emocionales asociados con la ansiedad (p. ej., preocupación, cavilación y vigilancia).

Distancia defensiva

El parámetro importante para determinar qué respuesta de temor se está observando es la “distancia defensiva” (figura 17.5): las distancias defensivas menores dan por resultado un ataque explosivo (p. ej., una rata que está nariz con nariz con un gato); las distancias defensivas intermedias dan por resultado el congelamiento o la huida (dependiendo de si el escape es posible) y las distancias defensivas muy grandes dan por resultado el comportamiento normal no defensivo.

En los seres humanos, el estado psicológico que se presenta a una distancia defensiva muy corta se denominaría “pánico”. La cognición comúnmente asociada con el pánico es “voy a morir”. Las distancias defensivas intermedias se podrían equiparar con la evitación fóbica (es decir, alejarse de la amenaza percibida).

Sistema de aproximación conductual (SAC)

Para sobrevivir y reproducirse, los animales necesitan más que evitar el peligro; también deben acercarse a los estímulos apetitivos. El *sistema de aproximación conductual* (SAC) —llamado a veces de manera general sistema de *activación* conductual— es el sistema responsable de lograr esta meta (véase Pickering y Gray, 1999).

La función del SAC es iniciar el comportamiento exploratorio que acerca al organismo a los reforzadores biológicos finales (comida, parejas sexuales, etc.); su neurología asociada implica a los ganglios basales (cuerpo estriado y globo pálido), las fibras do-

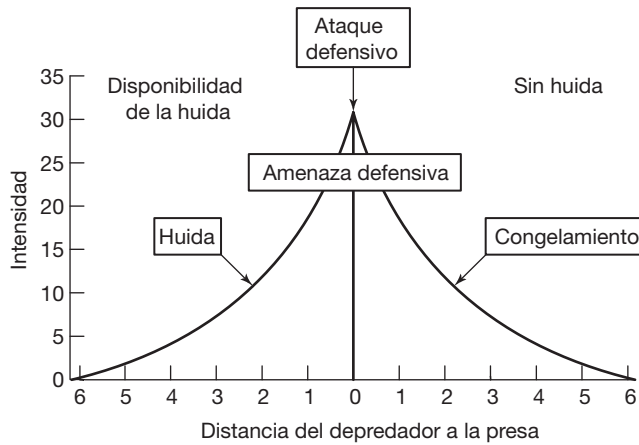


FIGURA 17.5

Distancia defensiva y conductas del SPHC. La distancia es el parámetro importante para determinar la reacción apropiada ante la amenaza. A una distancia defensiva corta, el ataque explosivo es apropiado; pero a mayor distancia, dependiendo de las restricciones de la situación, son apropiados la huida o el congelamiento. (De McNaughton y Corr, 2004; utilizado con autorización.)

paminérgicas que ascienden de los cuerpos celulares a la sustancia negra y al área tegmental ventral para inervar los ganglios basales, los núcleos talámicos vinculados estrechamente con los ganglios basales y, de manera similar, las áreas neocorticales (corteza motora, sensoriomotora y prefrontal) asociadas cercanamente con los ganglios basales. En la figura 17.6 se muestran las funciones conductuales ejecutadas por el SAC. Este sistema también es sensible al “alivio por la ausencia de castigo”, que en los estudios con animales no humanos se ha demostrado que tiene efectos conductuales similares a la presentación de estímulos apetitivos —es interesante especular que este estado emocional subyace a algunas conductas “paradójicas” que implican ya sea un castigo real o la amenaza de un castigo (p. ej., actividades potencialmente peligrosas como el salto de *bungee*)—.

Sistema de inhibición conductual (SIC)

En la teoría revisada de Gray y McNaughton (2000), el SIC es un sistema de resolución de *conflictos de metas*, iniciado en el sistema septohipocámpico y la amígdala (que genera la excitación emocional).¹² El SIC se activa cuando el animal *ingresa* a un ambiente donde existe ya sea un peligro inmediato (en el caso de las ratas, la vista de un gato) o

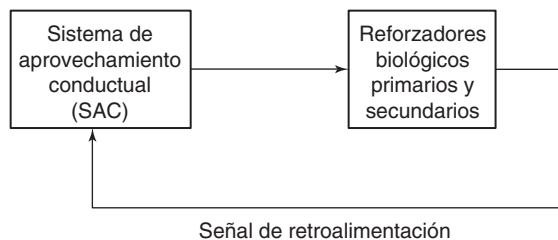


FIGURA 17.6

La función del sistema de aproximación conductual (SAC) es reducir la brecha temporal y espacial entre las necesidades biológicas y la fuente de reforzadores biológicos primarios y secundarios (p. ej., comida).

un peligro potencial (p. ej., el olor a gato o el condicionamiento aversivo al ambiente).¹³ Es decir, el SIC se activa cuando existe una activación concurrente del SPHC y del SAC —por ejemplo, cuando el animal está buscando alimento en campo abierto—. Cuando no hay conflicto entre metas, el SIC “simplemente está en alerta”; cuando hay conflicto, está en “modo de control” y asume el mando de la conducta en curso (Gray, 1982).

La figura 17.7 muestra la información que ingresa al SPHC y al SAC y las respuestas resultantes del SIC, que incluyen: *a*) inhibición conductual (es decir, evaluación del riesgo y precaución conductual; *no* congelamiento); *b*) aumento en la atención y *c*) aumento en la excitación. Este estado de aprensión e incertidumbre es la “ansiedad”. Desde un punto de vista evolutivo, esta perspectiva reformulada de SIC tiene considerable sentido. Como señaló el sociobiólogo E. O. Wilson (1975, p. 3):

el hipotálamo y el sistema límbico están diseñados para perpetuar el ADN.

En términos específicos, el SIC permite una resolución para el equilibrio entre las tendencias de aproximación-evitación: cuando se activa, el SIC explora el ambiente externo y los procesos internos (memoria) para reunir información sobre la amenaza potencial; ya sea que la amenaza se considere inminente, en cuyo caso domina la conducta del SPHC, o se minimiza la percepción de la amenaza —la percepción de la amenaza se reduce con los ansiolíticos—.

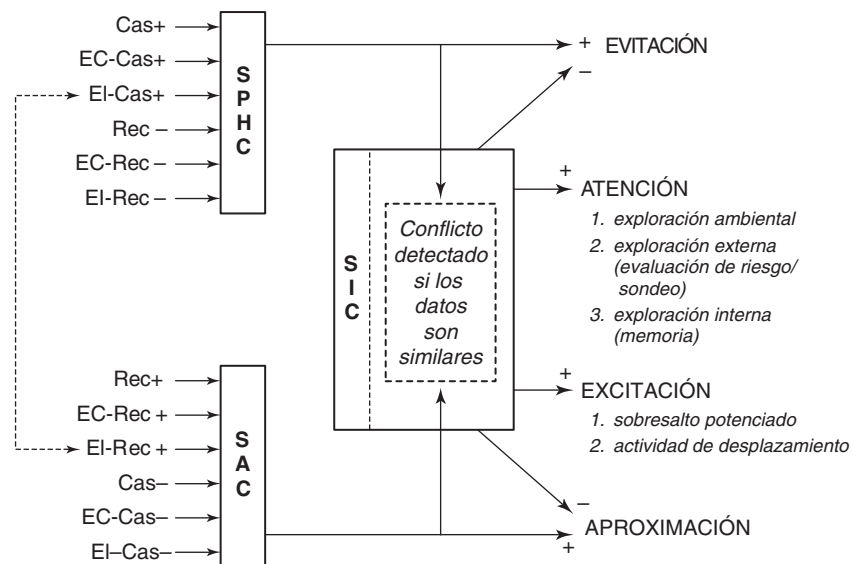


FIGURA 17.7

Activación SPHC/SAC = SIC. El sistema de pelea-huida-congelamiento (SPHC) se activa a través de señales innatas (CAS+) y condicionadas (EC-CAS+), al igual que mediante estímulos innatos (EI-CAS+; p. ej., serpientes y sangre) y omisión real de la recompensa (REC-) o señal de omisión de la misma (EC-REC-), al igual que por la omisión de estímulos recompensantes en sentido innato (EI-REC-; p. ej., pareja sexual): todos estos estímulos comprenden castigo (éste es el “sistema de temor”). El sistema de aproximación conductual (SAC) media todos los estímulos de recompensa, incluyendo la omisión de estímulos de castigo reales o señales de éstos (éste es el “sistema anticipatorio de placer”). El sistema de inhibición conductual (SIC) se activa cuando existe un conflicto de metas entre las tendencias de aproximación y evitación (éste es el “sistema de ansiedad”): una vez activado, la atención aumenta y se realiza una evaluación del riesgo de la situación, incluyendo precaución conductual, duda y cavilación, antes de tomar una decisión entre una respuesta dominada por el SPHC o dominada por el SAC. (De McNaughton y Corr, 2004; utilizado con autorización.)

Sistemas defensivos y psicopatología

Ahora ha llegado el momento de relacionar las reacciones defensivas específicas, mediadas por el SPHC y el SIC, con los principales trastornos del estado de ánimo; a saber, los trastornos de ansiedad y depresivos. Como se muestra en la figura 17.8, cuando está activo el SPHC y el animal se siente motivado a abandonar la situación, esta respuesta de huida/escape/evitación es comparable a una fobia humana; pero el “pánico” es comparable a la respuesta de pelea/congelamiento observada cuando no es posible la evitación a una distancia defensiva muy corta.

En el caso de las conductas defensivas cuando se entra en un ambiente apetitivo, se experimenta “ansiedad” cuando la amenaza es evitable y se observa “depresión” cuando la amenaza es inevitable. En relación con la ansiedad y la depresión, es interesante señalar la observación de Darwin (1872, p. 176):

Si esperamos sufrir, estamos ansiosos; si no tenemos esperanza de alivio, desesperamos.

La base farmacológica de estos vínculos entre la motivación defensiva y la psicopatología es necesariamente compleja. Los estudios del tipo desarrollado por los Blanchard han logrado progresos en nuestro conocimiento de la naturaleza jerárquica de los sistemas motivacionales aversivos y su sensibilidad e insensibilidad a diferentes clases de agentes farmacológicos. Esta investigación ha ayudado en gran medida a aclarar la distinción entre temor y ansiedad, dos estados de emoción negativa que con frecuencia se han considerado como una sola emoción —pero en algunos sentidos son emociones opuestas (p. ej., el temor se evoca cuando existe una motivación a dejar la situación temida; la ansiedad se evoca cuando la motivación es ingresar a la situación temida)—. El tipo de modelo desarrollado por Gray y McNaughton (2000) ayuda a explorar, por un lado, por qué existen diferentes padecimientos clínicos afectivos.

El capítulo 13 analizó el estudio de Kendler y colaboradores (2003) que proporciona evidencia genética de los dos principales factores que subyacen a los síndromes psiquiátricos comunes: “internalizantes” (depresión y ansiedad) y “externalizantes” (abuso de sustancias y trastornos de conducta). Estos dos factores tienen representación en los dos principales sistemas motivacionales discutidos antes: sensibilidad al castigo y a la recompensa. En apoyo a la distinción entre temor y ansiedad, Kendler y colaboradores (2003) también encontraron que, dentro del factor internalizante, la ansiedad y la fobia

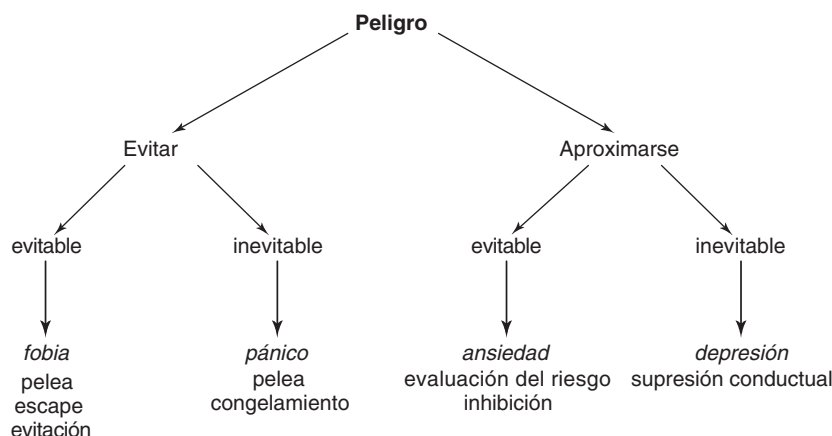


FIGURA 17.8

Síntomas defensivos de evitación/aproximación. La evitación y la aproximación del peligro se relacionan con conjuntos específicos de síntomas clínicos. (De McNaughton y Corr, 2004; utilizado con autorización.)



PREGÚNTASE

¿Cuáles son las ventajas de un enfoque “ascendente” (sistemas causales) con respecto a un enfoque “descendente” (estadístico/descriptivo) en cuanto a la personalidad?

(temor) tienen bases genéticas diferentes. Por ende, es posible observar la importante interacción entre la genética cuantitativa en psiquiatría, que revela la arquitectura genética-ambiente subyacente a la psicopatología, y la neuropsicología experimental, que revela los procesos implicados en estos factores subyacentes. Cuando estos dos enfoques complementarios, pero diferentes, convergen en la misma conclusión, entonces es posible construir modelos teóricos con alto grado de confianza.

Mientras tenemos firmemente en mente estos nuevos conceptos, volvamos a los aspectos de personalidad de estos sistemas motivacionales y a la manera en que las diferentes categorías clínicas descritas en los capítulos 14 y 15 se pueden englobar dentro del concepto general de la “neurosis”. Como se mostró, es posible que la variación normal en estos factores de personalidad represente los mismos factores subyacentes de vulnerabilidad identificados en psicopatología.

Motivación defensiva/de aproximación y personalidad

Hasta este punto se han discutido sólo la emoción y motivación como *estados*; ahora volveremos la atención hacia sus componentes de *rasgo* (personalidad). Existe una importante participación de los genes de 5-HT y dopamina en la personalidad (véase adelante); según esta estructura general, los neurotransmisores que están codificados por estos genes sirven para modular las tendencias motivacionales amplias: 5-HT en el caso de la motivación defensiva y dopamina en el caso de la motivación de aproximación. Es a este nivel general que la personalidad ejerce su influencia (Gray y McNaughton, 2000; McNaughton y Corr, 2004). Dentro de estos sistemas motivacionales amplios se puede ver que existen módulos relativamente independientes en la jerarquía defensiva; debería esperarse que estos módulos independientes tengan sus propios sistemas y bases genéticas de neurotransmisión y así es como ocurre en diversos trastornos clínicos. Sin embargo, no es a este nivel de especificidad que se encuentra la personalidad, sino al nivel más amplio y más comprensivo. Por tanto, es por esta razón que, como se analizó antes en los capítulos 14 y 15, los ISRS parecen representar un papel importante en muchos trastornos neuróticos: lo que influyen los ISRS es la percepción de amenaza —en otras palabras, la distancia defensiva *percibida*— que afecta el funcionamiento a todos los niveles de la jerarquía defensiva.

De este modo, la amenaza defensiva percibida actúa como un factor de magnificación. Para un individuo específico, la distancia defensiva se relaciona directamente con la distancia real con respecto al estímulo aversivo, pero entre los individuos y dentro del mismo individuo en diferentes momentos (y en especial en diferentes estados farmacológicos) la distancia defensiva se amplía o contrae con respecto a la distancia real. Así, la distancia defensiva es, en términos psicológicos (cognoscitivos), el nivel de amenaza *percibida*. Su magnificación es, en términos psicológicos (de personalidad), el temor o sensibilidad ante la amenaza (véase Perkins y Corr, 2006).

La idea de la percepción de amenaza y de la distancia defensiva percibida es esencial para comprender los efectos de los ISRS: no afectan las conductas defensivas de manera directa (es decir, al reducirlas) sino que parecen mover la posición del paciente a lo largo del eje de distancia defensiva y, en consecuencia, conducen a la conducta defensiva correspondiente. El concepto de distancia defensiva depende del hecho de que se pueden presentar conductas diferentes a la misma distancia real y dar como resultado, por ejemplo, efectos opuestos de los fármacos sobre la conducta de diferentes individuos; no obstante, las conductas defensivas cambian en una secuencia ordenada según los cambios en

el nivel de amenaza. Una consecuencia importante es que la comparación de individuos en una sola medida del desempeño a un solo nivel de amenaza puede producir resultados confusos (p. ej., es posible que una persona esté en un estado de pánico y que, por tanto, deje de moverse, mientras que otra quizás evite activamente la situación y aumente su movimiento). En este sentido, es interesante señalar que la literatura experimental sobre los efectos del neuroticismo es muy contradictoria, asociando el neuroticismo con un amplio rango de comportamientos. Con la perspectiva retrospectiva que permite la explicación dada aquí, este patrón confuso de efectos es explicable. Además, la confusión básica entre conductas relacionadas con el temor y relacionadas con la ansiedad se suma a esta aparente inconsistencia conductual.

La discusión se ha enfocado en la motivación defensiva (aversiva), pero es posible aplicar una perspectiva similar de un “factor de magnificación” al papel de la dopamina y a la motivación de aproximación. La dopamina reduce la distancia apetitiva de modo que, para una magnitud dada de un estímulo apetitivo, su valor apetitivo se magnifica. Los individuos con baja motivación de recompensa necesitarían un estímulo apetitivo de mayor valor para producir el mismo nivel de aproximación observado en individuos que tienen una elevada motivación de recompensa.

Rotaciones de extraversión y neuroticismo

Volvamos ahora al importante tema de la relación entre los sistemas motivacionales defensivo y de aproximación y a las dimensiones ya establecidas de extraversión y neuroticismo de la personalidad. Las relaciones precisas entre el SPHC/SIC y SAC y estas dimensiones de la personalidad todavía necesitan aclararse plenamente; sin embargo, para el presente propósito, es posible utilizar “sensibilidad al castigo” (CAS; de manera más precisa, la distancia defensiva percibida) en sustitución de “ansiedad” y “sensibilidad a la recompensa” (REC; de manera más precisa, el valor percibido del estímulo apetitivo) en lugar de “impulsividad”. Estas relaciones se muestran en la figura 17.9. (Con propósitos de simplificación, el SPHC y el SIC se conjuntan en CAS, pero es posible que se encuentren factores independientes de personalidad que se relacionan de modo preferencial con estos procesos y estados diferentes —por ejemplo, es posible que un individuo con un bajo SPHC siga mostrando considerable ansiedad debido a alteración de su SIC, que no puede resolver el conflicto SPHC-SAC—.)

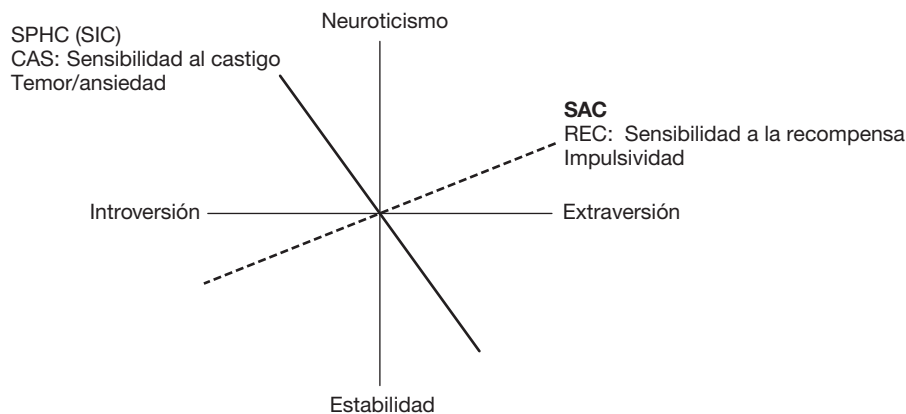


FIGURA 17.9

Rotación E/N revisada. Posición en el espacio factorial del SPHC/SIC (CAS: sensibilidad al castigo) y SAC (REC: sensibilidad a la recompensa) fundamentales y las *expresiones superficiales* emergentes de estas sensibilidades; a saber, extraversión E) y Neuroticismo N). (Adaptado de Corr, 2004; utilizado con autorización.)

Es importante señalar que nuestra comprensión de las bases biológicas de la personalidad sigue en su infancia —quizá ahora esté entrando al difícil periodo de la adolescencia— y se necesita todavía mucha consideración intelectual y recolección de datos antes de que pueda surgir una teoría madura. Éste es un estado típico de cualquier campo científico: sólo las perspectivas no científicas (“dogma”) disfrutan del estado privilegiado, aunque falso, de la certidumbre. En un sentido específico, se necesita trabajo psicométrico para aclarar los factores precisos de personalidad que corresponden por separado al SPHC, SAC y SIC.

Según la postura teórica adoptada aquí, es posible que la personalidad se defina como:

Un nivel a largo plazo (rasgo) de sensibilidad de un sistema biológico con varianza significativa inducida genética o ambientalmente en la población que, al nivel más amplio, engloba sensibilidades a clases específicas de estímulos aversivos y apetitivos.

Es importante saber que este “rasgo” no está escrito en piedra; es un proceso semiestable que es receptivo al cambio. Por un lado, los rasgos evidentes a lo largo de la vida sí tienen un impacto significativo sobre las reacciones ante sucesos ambientales aversivos. Aquellas personas propensas a los trastornos de ansiedad se definen como introvertidos neuróticos y se ha encontrado que esta disposición del rasgo se asocia, en los bomberos australianos, con reacciones a acontecimientos traumáticos, las cuales conducen al desarrollo del trastorno por estrés postraumático (TEPT). Incluso en tal población que está autoseleccionada para una reactividad baja hacia los sucesos estresantes, las puntuaciones previas de introversión neurótica pronostican mejor el trastorno que el grado de exposición al suceso (McFarlane, 1989). Sin embargo, también se sabe que el TEPT mismo produce un cambio en puntuaciones de personalidad, posiblemente en virtud de daño al hipocampo.¹⁴ De este modo, parece haber una interacción entre la disposición (rasgo) de personalidad y los sucesos ambientales, y no una predisposición inmutable establecida desde el nacimiento.



PREGÚNTASE

¿Qué tan exitosa es la teoría de la sensibilidad al reforzamiento para explicar los rasgos de personalidad en la extraversión y el neuroticismo?

Análogos humanos de las conductas defensivas

A lo largo de los años se han desarrollado varios cuestionarios para medir la sensibilidad a la recompensa y al castigo (véase Corr, 2004); estas diversas medidas están impulsadas por los postulados centrales de la teoría de sensibilidad al reforzamiento (TSR). No obstante, otro enfoque para el desarrollo de medidas de personalidad de la TSR se demuestra en el siguiente estudio, que amplió a los seres humanos las implicaciones del abordaje etoexperimental en cuanto a las reacciones defensivas.

Blanchard y colaboradores (2001) examinaron las reacciones humanas ante escenarios modelados con base en las reacciones defensivas ante estímulos aversivos observadas en roedores. Los estudiantes leen un conjunto de 12 escenarios que implican a personas presentes o potencialmente amenazantes (véase abajo). Cada escenario tiene por modelo aquellas características que se sabe que influyen en las respuestas defensivas de los roedores: *a) peligrosidad; b) posibilidad de escape; c) distancia; d) ambigüedad y e) sitio de refugio o protección*. Estos factores se definieron operacionalmente como los siguientes comportamientos defensivos humanos:

1. Ocultarse.
2. Congelarse, quedar inmovilizado.
3. Correr, tratar de escapar, alejarse (huir).

4. Amenazar con gritar o pedir ayuda.
5. Vociferar, gritar o pedir ayuda.
6. Amenazar con un ataque.
7. Hacer el intento de luchar.
8. Verificar, aproximarse o investigar (evaluación del riesgo).
9. Buscar algo que utilizar como arma.
10. Suplicar, pedir clemencia o negociar.

A los participantes se les presentan 12 escenarios; por ejemplo:

“Estás durmiendo en tu cama durante la noche y de pronto te despiertas pensando que has escuchado un ruido sospechoso. Está oscuro y estás solo(a).” [Verificar, aproximarse o investigar: evaluación del riesgo.]

“Un día llegas a tu casa y encuentras un paquete inesperado del tamaño de una caja de zapatos que te espera en el buzón. Cuando te sientas para abrirlo, escuchar un débil sonido de tictac que parece provenir del interior del paquete.” [Correr, tratar de escapar, alejarse: huir.]

Después se les pide que elijan una reacción defensiva primaria para cada amenaza. En este fascinante estudio, se encontró que las reacciones humanas ante estas manipulaciones se asemejaban a las de los roedores, aunque había diferencias entre varones y mujeres que reflejan el grado percibido de amenaza. Por ejemplo, para el escenario.

“Estás solo(a) cuando sales de un edificio vacío de la universidad, tarde por la noche. Al momento de salir, sientes que una mano te toma del brazo.”

Típicamente las mujeres eligen “Vociferar, gritar o pedir ayuda”; los varones eligen típicamente “verificar, aproximarse o investigar”.

En futuros trabajos sería valioso examinar las diferencias individuales en tales reacciones y luego transferir estas diferencias individuales a medidas generales de la personalidad (p. ej., extraversión y neuroticismo) al igual que a medidas específicas de sensibilidad a la recompensa y sensibilidad al castigo (p. ej., las escalas SIC/SAC de Carver y White, 1994). Este trabajo ayudaría a resolver un importante problema en cuanto a relacionar los sistemas causales de emoción/motivación con el nivel descriptivo de la personalidad: cómo relacionar los factores descriptivos de la personalidad con los factores causales en un sentido biológico.

Isomorfismo: ¿los factores biológicos y de personalidad están alineados?

Existe cierta razón para dudar que los factores establecidos de personalidad como la extraversión y el neuroticismo se pudiesen reemplazar con factores que correspondan de manera más fidedigna con los ejes de causalidad biológica (p. ej., sensibilidad a la recompensa y sensibilidad al castigo). Dicho de otro modo, ¿cuáles son las medidas *descriptivas* óptimas de la personalidad y éstas se configuran de la misma manera que los factores *causales* (biológicos) óptimos? Éste es el problema del *isomorfismo*.

En el caso de la teoría neuropsicológica de la personalidad de Gray y McNaughton (2000), el SPHC media el castigo y el SAC media la recompensa; sin embargo, el SPHC y el SAC se relacionan *tanto* con la extraversión *como* con el neuroticismo. La figura 17.10 proporciona un modelo de la manera en que la interacción entre SPHC y SAC con-



PREGÚNTASE

¿Es preferible enfocarse en el nivel biológico de la personalidad que en su nivel descriptivo?

duce al desarrollo de la extraversión y el neuroticismo: es decir, la operación conjunta de las dos principales tendencias motivacionales en el comportamiento social (para una exposición más detallada de este abordaje, consúltese Corr, 2004). Aunque los detalles de tales modelos pueden complicarse, sus implicaciones para comprender el nivel *causal* y el nivel *descriptivo* de la personalidad son suficientemente claras.

Neuroimagen

Se han realizado muy pocos estudios de neuroimagen acerca de la personalidad, pero muchos más sobre el procesamiento de las emociones; sin embargo, ahora se están realizando estudios sobre la personalidad, en parte como reconocimiento de las considerables diferencias individuales observadas en las respuestas neurológicas hacia los estímulos emotivos (como ya se discutió, estas diferencias individuales se relacionan de manera sistemática con las dimensiones establecidas de la personalidad).

Ahora se sabe que regiones encefálicas específicas participan en el procesamiento de rostros (el giro fusiforme y el surco temporal superior) y los estudios de caso en neuropsicología clínica sugieren que los diferentes aspectos de los rostros se procesan en subsistemas neuronales independientes (es decir, se observan alteraciones selectivas en el reconocimiento de emociones faciales sin un déficit en identidad facial). Lo que es más, se ha demostrado la existencia de redes neuronales diferentes para el procesamiento de emociones faciales específicas, incluyendo estructuras corticales (corteza prefrontal, frontal y orbitofrontal, unión occipitotemporal, corteza cingulada y corteza somatosensorial secundaria) y subcorticales (amígdala, ganglios basales e ínsula).

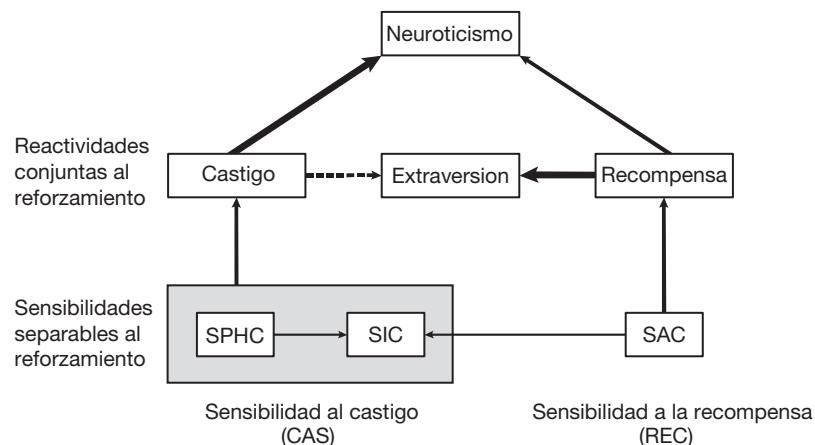


FIGURA 17.10

Modelo SPHC/SIC \times SAC de la extraversión y el neuroticismo. Una representación de la relación hipotética entre: a) SPHC/SIC (sensibilidad al castigo: CAS) y SAC (sensibilidad a la recompensa: REC) y b) sus relaciones con la extraversión (E) y el neuroticismo (N). Se muestra que E es el equilibrio entre las reactividades al castigo (CAS) y la recompensa (REC); N refleja sus fortalezas combinadas. La alimentación de información proveniente de SPHC/SIC y SAC es excitatoria (línea continua) e inhibitoria (línea punteada). La fortaleza de la alimentación de información de E y N refleja la rotación de 30 grados de CAS/REC y E/N: relaciones relativamente fuertes (línea gruesa) y débiles (línea delgada). La alimentación de la reactividad al castigo hacia E es inhibitoria (es decir, reduce E), la alimentación de la reactividad a la recompensa es excitatoria (es decir, aumenta E). El SIC se activa a través de la activación simultánea del SPHC y SAC y su activación aumenta la sensibilidad al castigo. La hipótesis es que los efectos conjuntos de CAS y REC dan lugar a la expresión superficial de E y N: CAS y REC representan la biología subyacente; E y N representan sus influencias conjuntas al nivel de la conducta integrada. (Adaptado de Corr, 2004; utilizado con autorización.)

Correlatos neurológicos del procesamiento de información

En particular, es frecuente que la amígdala se haya asociado con el procesamiento de rostros de temor y tristeza, en tanto que el giro cingulado se activa ante rostros felices y las regiones orbitales frontales ante rostros de enojo; en contraste, el asco parece activar de manera preferencial los ganglios basales y la ínsula. (Para un resumen de esta literatura, véase Batty y Taylor, 2003.)

Paradiso y colaboradores (1999) intentaron identificar a través de TEP los circuitos neuronales asociados con la evaluación de estímulos visuales en cuanto a valencia emocional. Se midió el flujo sanguíneo regional durante la clasificación de fotografías según su contenido emotivo (agradable, desagradable y neutro). La evaluación de las imágenes agradables (con relación a las neutras) se asoció con activación diferencial en las cortezas cingulada y visual, y la evaluación de las imágenes desagradables (con relación a las neutras) se asoció con el núcleo accumbens y la corteza visual (al compararlas con las fotografías agradables, se observó activación en la amígdala).

Blair y colaboradores (1999) utilizaron TEP para examinar los correlatos neuronales del procesamiento de rostros de tristeza y enojo. Durante el rastreo, los participantes realizaron una tarea de discriminación del sexo (para involucrar la participación de la atención y procesamiento de rostros) utilizando imágenes de caras que expresaban diversos grados de tristeza y enojo. Los resultados revelaron que el incremento en intensidad de la expresión facial de tristeza se asociaba con el aumento en actividad de la amígdala izquierda, en tanto que el incremento en intensidad de la expresión facial de enojo se asociaba con aumento en actividad de la corteza cingulada orbitofrontal y anterior —las expresiones de enojo no generaron una señal diferencial en la amígdala—.

Morris, Ohman y Dolan (1998) examinaron el procesamiento consciente (explícito) y no consciente (encubierto) de rostros de enojo —en la condición encubierta, los rostros se presentaron con enmascaramiento hacia atrás utilizando un rostro neutral (para los detalles sobre este procedimiento, véase capítulo 15)—. Antes de la presentación de rostro, una de las dos caras presentadas se había condicionado de manera clásica a un ruido fuerte (EI) —aunque los participantes informaron que no habían visto el rostro de enojo, de todas maneras mostraron una respuesta condicionada (RC), lo cual indica que el rostro se había procesado—. Ante las presentaciones enmascaradas del rostro condicionado de enojo ocurrió una respuesta neuronal significativa en la amígdala derecha, pero no en la izquierda; en tanto que las presentaciones no enmascaradas del mismo rostro produjeron aumento en la actividad nerviosa de la amígdala izquierda, pero no en la derecha. Los datos muestran que la amígdala humana puede discriminar entre estímulos solamente en base a su importancia conductual adquirida y también sugieren la posibilidad de que las amígdalas izquierda y derecha representen diferentes papeles en el procesamiento encubierto y explícito de estímulos aversivos.

Un estudio con IRMf mostró que, durante la presentación de expresiones faciales felices, hubo un aumento de la señal BOLD en el giro cingulado anterior, los giros cingulados posteriores, la corteza frontal media y el giro supramarginal derecho, que son regiones encefálicas que han mostrado aumento en la intensidad de la señal durante la presentación de expresiones faciales tristes (Phillips *et al.*, 1998a). Phillips y colaboradores (1997) estudiaron los correlatos nerviosos del asco, literalmente “mal gusto”, utilizando IRMf: de nuevo, encontraron activación de la amígdala ante los rostros de temor, mientras que los rostros de asco activaron la corteza insular anterior, pero no la amígdala (véase también Phillips *et al.*, 1998b). Este es un ejemplo de disociación doble (véase capítulo 8). Phillips y colaboradores (2004) repitieron el experimento anterior, pero esta vez los rostros se presentaron ya sea por arriba del umbral de identificación (es decir, 170 ms) o por debajo del umbral (es decir, 30 ms). De nuevo, se encontró la disociación

doble en las presentaciones por arriba del umbral, pero no en la presentación subumbral, lo cual sugiere que existen diferentes correlatos neuronales al procesamiento explícito y encubierto de rostros emotivos.

Whalen y colaboradores (2001), al utilizar IRMf, informaron mayor activación en la amígdala dorsal en el contraste entre temor y enojo, y en la amígdala ventral en la comparación entre temor y neutral, lo cual sugiere que diferentes partes de la amígdala participan en las diferentes emociones negativas. Es interesante señalar que Hariri y colaboradores (2002b) encontraron que la amígdala presenta mayor activación ante los rostros de temor que ante imágenes inductoras de temor, lo cual señala al procesamiento preferencial de información revelada por el rostro. Este hallazgo apoya la idea de Darwin de que las expresiones faciales de emoción representan un importante papel en la evolución —aunque, como se discutió antes, le dio menos importancia a la función comunicativa de las expresiones faciales que parecen esenciales para la función de las expresiones faciales—.

Un factor importante en el grado de activación de la amígdala hacia expresiones faciales de temor y enojo es el control cognoscitivo consciente. En un estudio con IRMf, Hariri y colaboradores (2003) mostraron que en tanto que el procesamiento de diapositivas amenazantes y relacionadas con temor se asociaba con respuestas bilaterales de la amígdala, la valoración cognoscitiva de los mismos estímulos se asoció con la reducción de esta respuesta de la amígdala y un aumento correlacionado de activación en las cortezas prefrontal y cingulada anterior. (Para una reseña completa de la emoción y la activación de la amígdala, véase Zald, 2003.)

5-HTTLPR y amígdala

Si el polimorfismo del promotor del gen 5-HT (véase adelante) participa en las diferencias individuales en las reacciones a los estímulos emotivos, y tales reacciones están mediadas por la amígdala, entonces debería esperarse que los polimorfismos en este gen se relacionaran con la activación en la amígdala. Hariri y Weinberger (2003) informaron que los individuos con la versión corta de este gen tienen mayor actividad de la amígdala, según se ha evaluado a través de IRMf, en respuesta a la presentación de estímulos de temor.

Correlatos neurológicos de la personalidad

En el primer estudio con IRMf que relacionó medidas de personalidad con reactividad cerebral asociada con emoción, Canli y colaboradores (2001) requirieron que las participantes únicamente mujeres observaran escenas positivas y negativas. Los resultados mostraron que la reactividad cerebral hacia las imágenes positivas (en comparación con las negativas) se correlacionó con la extraversión en varios lugares corticales y subcorticales, incluyendo la amígdala; de manera similar, la reactividad cerebral hacia las imágenes negativas (en comparación con las positivas) se correlacionó en diversos sitios con el neuroticismo. Sin embargo, el estudio careció de una condición basal (neutra), de modo que las respuestas BOLD representaron diferencias en patrones de activación ante imágenes positivas y negativas —de este modo, no fue posible distinguir el aumento en la activación ante estímulos positivos con respecto a la activación disminuida ante estímulos negativos—.

En un segundo estudio, Canli y colaboradores (2002) sometieron a prueba tanto a varones como a mujeres (en el primer estudio sólo participaron mujeres) y también incluyeron una condición basal (neutra). Se replicó el hallazgo de que la activación de la amígdala ante rostros felices (*vs.* neutros) se correlaciona con la extraversión. Es impor-

tante indicar que esta relación fue específica de los rostros felices, porque la activación de la amígdala ante otras expresiones emocionales no se correlaciona significativamente con este rasgo.

Reuter y colaboradores (2004) examinaron a varones y mujeres en una tarea de emoción en la que se emplearon IRMf, utilizando diapositivas que representaban reacciones faciales indicativas de temor, asco, excitación sexual y dicha. También tomaron mediciones específicas de sensibilidad a la recompensa y sensibilidad al castigo, según se miden a través de las escalas SIC/SAC de Carver y White (1994). Las puntuaciones SIC se correlacionaron significativamente con actividad cerebral en respuesta al asco en el giro cingulado anterior, amígdala (derecha) y tálamo. De manera inesperada, también hubo una correlación significativa entre las puntuaciones SAC y la actividad cerebral inducida por el asco en la ínsula. Se observó una correlación significativa entre las puntuaciones SIC y la actividad cerebral inducida por temor en el giro cingulado y el tálamo —la escala SAC no se asoció con la activación cerebral relacionada con el temor—. La escala SAC se asoció con activación cerebral ante imágenes eróticas y esta activación se observó en el hipocampo. Tales datos muestran la complejidad de las reacciones en el SPHC, SIC y SAC ante los estímulos emotivos y, aunque en la actualidad el patrón de efectos no es muy consistente, sí muestra que las diferencias individuales en sensibilidad a los estímulos reforzantes se relacionan con patrones diferenciales de procesamiento cerebral relacionado con la emoción: ésta es la afirmación esencial de la TSR.

Canli y Amin (2002) presentan una revisión de la literatura sobre neuroimagenología de la emoción y la personalidad. Es digno de mención que el grado de activación nerviosa se relaciona con el grado de intensidad subjetiva de los estímulos y, además, estos efectos de la emoción como *estado*, inducida por estímulos externos (p. ej., rostros emotivos), se relacionan con las dimensiones de personalidad ya establecidas de la extraversión y el neuroticismo. Ésta es un área de intensa investigación y los siguientes años atestiguarán el nuevo conocimiento sobre la importancia directa de la neurociencia de la personalidad. También existe ahora interés en la “neurociencia social” (Cacioppo *et al.*, 2000; Ochsner y Lieberman, 2001) que pretende descubrir la naturaleza neurocientífica del comportamiento social —en este caso es probable que se encuentre que las diferencias individuales son importantes—.

Se han realizado otros varios estudios funcionales sobre la extraversión y el neuroticismo en relación con la memoria de trabajo (MT) y los procesos atencionales. Por medio de IRMf, Gray y Braver (2002) encontraron que los individuos con actividad SAC mostraron mejor MT y menor activación relacionada con MT en la corteza cingulada anterior caudal (CCA). Se ha interpretado que la teoría de excitación de Eysenck acerca de la personalidad sugiere que la activación en los circuitos de excitación del cerebro, incluyendo la corteza prefrontal dorsolateral (CPFDL) y la corteza cingulada anterior (CCA), debería correlacionarse con la extraversión. Kumari y colaboradores (presentada para publicación) sometieron a prueba esa hipótesis con una tarea de memoria de trabajo e informaron que las puntuaciones más altas de extraversión se correlacionaron con la actividad pertinente a la tarea tanto en la CPFDL como en la CCA.

Por último, es posible que existan anomalías estructurales asociadas con el neuroticismo. Knutson y colaboradores (2001) encontraron que este factor de personalidad se correlacionó negativamente con la proporción entre el encéfalo y el volumen intracraneal restante, un hallazgo que sugiere que las diferencias individuales en reactividad ante el estrés contribuyen a las reducciones en el volumen cerebral observadas en la adultez. Esta conclusión se ha apoyado en el hallazgo de que sólo dos facetas del neuroticismo: la ansiedad y la timidez, se relacionaron con la proporción encefálica.

Estos datos muestran que existen patrones complejos de activación en respuesta a los rostros emotivos y que algunas estructuras (p. ej., la amígdala) parecen participar en la

mediación de diversas emociones. De hecho, las medidas de inhibición conductual tomadas a los 2 años de edad mostraron que los individuos con mayor inhibición tuvieron en IRMf una mayor respuesta de la amígdala ante rostros novedosos en la adultez (media de edad: 22 años). Tales datos muestran: *a*) la existencia de diferencias fundamentales de personalidad a edad muy temprana y *b*) la estabilidad de la personalidad a lo largo del desarrollo.

Ansiedad: ¿amígdala, sistema septohipocámpico, o ambos?

Las neuroimágenes pueden emplearse para resolver preguntas teóricas. Gran parte de la investigación supone que el temor y la ansiedad son estados relacionados y que los paradigmas del condicionamiento clásico pueden utilizarse para comprender la génesis y mantenimiento del comportamiento neurótico (véase capítulo 15). Sin embargo, como se señaló en este capítulo, en algunos sentidos importantes el temor y la ansiedad son estados opuestos y el condicionamiento clásico no explica la ansiedad, como tampoco puede, en realidad, explicar el temor. Ahora bien, una teoría dominante discute que la amígdala es el sitio de acción del condicionamiento al temor y, por ende, del temor en sí (véase LeDoux, 1996). Sin embargo, la teoría de Gray y McNaughton (2000) pone en duda esta teoría. Estos autores señalan varios hallazgos desconcertantes en esta perspectiva “amigdalocéntrica”.

En primer lugar, la amígdala parece tener demasiada importancia: es responsable del condicionamiento con señales reforzadoras de los estímulos aversivos y apetitivos, y las respuestas incondicionadas, como la conducta agresiva y sexual, también dependen de esta estructura. Por tanto, en apariencia la amígdala participa en el control de los *productos* de muchos, si no es que todos, los sistemas asociados con la emoción: es responsable de producir la *excitación emocional general* (la evidencia discutida antes muestra que también participa en la mediación de las reacciones emocionales ante rostros felices).

Además, la ansiedad no tiene que ver solamente con el temor al dolor, sino también con la falta o pérdida de la recompensa. Existe evidencia de que la falta de recompensa que provoca frustración (es decir, que no aparezca una recompensa esperada) resulta aversiva.¹⁵ Ciertas formas de frustración, en particular aquellas que son anticipatorias, se reducen a través de ansiolíticos. Sin embargo, la lesión a la amígdala no afecta las respuestas mediadas por frustración; de este modo, parece que existe un problema a resolver: un estado emocional obviamente negativo, que es sensible a los agentes reductores de ansiedad, no se ve afectado por la destrucción del “centro de la emoción” en la amígdala. Por ende, esta emoción negativa debe generarse en otro sitio. También, existen otras conductas relacionadas con la ansiedad que no se ven afectadas por las lesiones a la amígdala.

La teoría de Gray y McNaughton (2000) sostiene que el procesamiento de información relacionada con la ansiedad se realiza en el septum y el hipocampo —“sistema septohipocámpico” (SHC)— y que este sistema envía información a la amígdala, que entonces genera el componente de *excitación* emocional de la ansiedad (para una versión actualizada de esta teoría, véase McNaughton y Corr, 2004). ¿La neuroimagenología tiene el potencial de resolver este conflicto teórico?

Ploghaus y colaboradores (2000) aplicaron un estímulo doloroso de calor a voluntarios sanos bajo condiciones de ansiedad baja o elevada (la ansiedad elevada se indujo con la presentación de un estímulo que amenazaba provocar un estímulo aún más doloroso). Se encontró que la activación indexada en las IRMf aumentó en la formación hipocámpica, junto con actividad correlacionada en una región de la corteza insular especializada en la percepción del dolor.

Furmark y colaboradores (2002) sometieron a prueba a pacientes con fobia social durante una tarea de oratoria en público, que generaba un conflicto de aproximación (SAC)-evitación (SPHC). La actividad TEP se midió en un grupo control (sin tratamiento) y antes y después de tratamiento de dos tipos: terapia farmacológica y terapia cognitivo-conductual. En aquellos pacientes que respondieron al tratamiento (esto no ocurrió en todos los casos), y de manera independiente al tratamiento aplicado, la mejoría de los síntomas se asoció con una disminución en rCBF en el hipocampo y la amígdala. Este hallazgo es consistente con la teoría de Gray y McNaughton (2000) acerca de que la fobia *social* implica una disfunción tanto en el hipocampo como en la amígdala —en contraste, en las fobias simples, donde es posible la evitación en ausencia de un conflicto aproximación-evitación, no está implicado el hipocampo (es decir, la fobia simple es temor, no ansiedad)—.

En términos más generales, lo que indica este tipo de análisis para la psicología biológica es que la búsqueda de la “lesión” (es decir, el sitio) de cualquier comportamiento, pero en especial de las emociones complejas, es problemático, al igual que la creencia de que cada sitio media sólo una función principal. En el caso del hipocampo, estas funciones se han restringido de diversas maneras a la memoria, la potenciación a largo plazo o incluso las funciones altamente específicas, como la memoria espacial.



¿De qué maneras se pueden emplear las neuroimágenes para examinar diferentes modelos causales de la personalidad?

Estudios de selección con animales no humanos

Aún falta por responder la herencia de la personalidad. Es posible utilizar varios abordajes para explorar esta cuestión, incluyendo estrategias estadísticas y de genética molecular. También existe la poderosa estrategia de la crianza selectiva; esta estrategia tiene la ventaja de permitir un análisis más riguroso del modo de influencia genética. En particular, proporciona evidencia *directa* de la herencia.

La crianza seleccionada implica la selección y endogamia de animales (generalmente ratas y ratones) con valores altos y bajos en algún fenotipo distribuido normalmente (p. ej., indicadores conductuales de temor); también se mantiene una cepa control no seleccionada para garantizar que es la crianza selectiva la que está produciendo las diferencias observadas en el fenotipo.

Se sabe que la selección artificial se ha practicado desde hace largo tiempo en la sociedad humana: sus resultados son evidentes en las mascotas domésticas y animales de granja (p. ej., perros amistosos y vacas lecheras de alto rendimiento), donde los fenotipos preferidos se han seleccionado generación tras generación para producir razas que son muy diferentes de la estirpe original —en el caso de los perros, no sólo son diferentes ahora del lobo salvaje, del cual se deriva, sino que existe gran variedad dentro del perro doméstico—. La espléndida variedad de pichones de exhibición se deriva del pichón de la variedad silvestre sin color. En un interesante estudio en Rusia, los zorros domesticados se han cruzado por más de 40 generaciones, con el resultado de que ha evolucionado una nueva raza de zorros que, a diferencia de sus parientes salvajes que temen al contacto humano, son como perros en cuanto a su cordialidad y disposición al contacto humano —tan notable ha sido su evolución que ahora se tienen como mascotas domésticas (Trut, 1999)—.

De la misma manera que la sociedad humana ha criado selectivamente animales debido a rasgos deseables, así también la naturaleza ha hecho cruces selectivos en cuanto a fenotipos deseables (es decir, más aptos): este es el argumento básico de la teoría de selección natural de Charles Darwin —por supuesto, en el caso de la naturaleza, la selección es un proceso a ciegas, guiado por la mano invisible de la “supervivencia del más apto” (en términos del ambiente local) y del éxito reproductivo—. Sin embargo, esta teoría está

al centro de la idea de que la personalidad ha evolucionado y que la selección “doméstica” artificial se puede utilizar para comprender el proceso de la selección natural: la observación de que es posible —y, de hecho, relativamente fácil— cruzar fenotipos independientes en animales no humanos es un fuerte apoyo para la teoría de que la naturaleza también puede seleccionar de manera natural los fenotipos —en realidad, dada la facilidad de la crianza doméstica ¿la evolución por selección natural no es inevitable?—.

Uno de los programas más largos y de mayor tamaño en cuanto a crianza selectiva seleccionó ratones según su actividad en una caja con iluminación brillante (campo abierto). En este ambiente de campo abierto, muchos animales se congelan, defecan y orinan, en tanto que otros lo exploran: se supone que estas diferencias individuales reflejan actitud temerosa. La cruce selectiva de ratones con temor bajo y alto produce, a lo largo de 30 generaciones (en ratones, una generación abarca cerca de 3 meses), dos fenotipos distintos: la línea de actividad elevada se volvió cada vez más activa y la línea de baja actividad se volvió cada vez más inhibida y temerosa (la línea control no seleccionada permaneció sin cambios). De hecho, a lo largo de estas 30 generaciones, existe una diferencia promedio de 30 veces más en actividad; los ratones audaces con alta actividad corren largas distancias en campo abierto; en contraste, los ratones tímidos con baja actividad se sientan temblorosos en un rincón (DeFries, Gervais y Thomas, 1978).

Broadhurst (1960) crió selectivamente ratas con base en su desempeño en campo abierto y seleccionó ratas con tasas altas y bajas de defecación. Este procedimiento condujo a dos cepas que difirieron significativamente en su defecación en la prueba a campo abierto; las ratas con tasas elevadas de defecación se denominaron cepa Maudsley reactiva (MR) y las ratas con bajas tasas de defecación se denominaron cepa Maudsley no reactiva (MNR). Estas cepas han sido muy influyentes en las pruebas de los modelos animales del temor/ansiedad. Por ejemplo, se les emplea para evaluar fármacos en cuanto a sus propiedades anti-ansiedad.

Un resultado importante de tales experimentos es que la diferencia entre las cepas con baja y alta actividad aumenta cada generación, lo cual implica que el rasgo seleccionado está controlado por muchos genes con efecto relativamente pequeño (poligénicos), en lugar de unos cuantos genes con efecto importante (oligogénicos). Este hallazgo explica por qué existen diferencias individuales en la personalidad: en la crianza humana no seleccionada (natural), los genes se recombinan, produciendo una distribución normal de valores dentro de una población (véase adelante).

Las cepas de animales no humanos criadas en cuanto a emocionalidad se emplean en tecnologías de genética molecular dirigidas a la identificación de secuencias de ADN implicadas en el comportamiento emocional. Esta línea de investigación ofrece la oportunidad de estudiar la base genética de la emocionalidad utilizando metodologías rigurosas que no son posibles en los seres humanos y ofrece la posibilidad de producir resultados que se pueden aplicar directamente a la comprensión de la expresión normal y patológica de las emociones en los seres humanos. Como discutió Flint (2004), este trabajo se ha facilitado con el abordaje general de Gray para la emoción y la personalidad, que subraya la congruencia de los modelos animales de la ansiedad y el neuroticismo humano.



PREGÚNTESE

¿De qué manera confirman los estudios de crianza selectiva que los animales no humanos tienen personalidades?

Genética humana

Los genes contribuyen de manera importante a las diferencias individuales en la personalidad humana (Plomin *et al.*, 2001); esto se muestra a través de estudios cuantitativos y actualmente se está estudiando al nivel molecular de explicación. También ha sido posible examinar las bases genéticas de las diferencias individuales en animales no hu-

manos, donde una cantidad considerable del trabajo se ha dirigido a la comprensión de conductas tales como el temor (p. ej., estudios de crianza selectiva; véase antes).

En un estudio genético de gran tamaño acerca de la personalidad, Loehlin y Nichols (1976) estudiaron a pares de gemelos adolescentes y llegaron a varias conclusiones: *a*) casi todos los rasgos de personalidad muestran una heredabilidad moderada y *b*) aunque la varianza ambiental es importante, casi toda esta varianza hace que los niños que crecen en la misma familia sean diferentes entre sí (es decir, ambiente no compartido). Esta última conclusión desafía nuestros conceptos intuitivos acerca de la personalidad; es decir, el ambiente familiar ejerce una importante influencia en el desarrollo de la personalidad. De hecho, muchas teorías de la personalidad (p. ej., psicoanálisis) se basan en esta suposición errónea. A menudo se dice que los padres son ambientalistas después de nacer su primer hijo, pero que son genetistas luego del nacimiento del segundo.

No está completamente claro cómo ocurre este efecto del ambiente no compartido. Es posible que simplemente haya más fuentes de influencia fuera del ambiente familiar. Además, es posible que los niños desarrollen una forma de “irrelevancia aprendida” hacia el ambiente familiar, lo cual conduce a que retraigan la atención de éste (lo cual posiblemente está mediado por un proceso comparable a la inhibición latente), para colocarla después en los estímulos externos a la familia (p. ej., amigos). También existe la posibilidad de que un proceso *activo* de búsqueda de estímulos variados y externos sea parte del crecimiento y de la adquisición de independencia fuera de la unidad familiar—este proceso tendría una función adaptativa obvia en cuanto a aprender a “valerse por sí mismo”, que es necesaria para conseguir una pareja sexual y establecer una vida suficientemente independiente para criar a los hijos—. Menos interesante es la posibilidad de un factor metodológico: cuando se evalúan los ambientes compartido (familiar) y no compartido (extrafamiliar), existe más varianza en el último que en el primero, por lo que podría parecer más importante en diseños estadísticos que son sensibles a las *diferencias*. Existe la posibilidad adicional de que la influencia de estos dos tipos de ambientes esté influida a su vez por la personalidad, donde algunos tipos de personas son más “case-ras” (posiblemente los tipos tímidos y retraídos), en tanto que los tipos más arriesgados reciben mayor influencia de factores externos al ambiente familiar. Esta posibilidad se apoya en el hallazgo de que los diferentes tipos de personalidad “eligen su nicho”: si el ambiente familiar no se conforma al temperamento del niño, entonces es más probable que busque en otro sitio un ambiente que se adapte a su personalidad.

Loehlin (1992) resumió los resultados de varios estudios a gran escala, con una magnitud total de muestra de 24 000 pares de gemelos. En cuanto a extraversión, las correlaciones fueron de cerca de 0.50 para gemelos MC (idénticos) y de 0.20 para gemelos DC (fraternos). Los estudios con gemelos criados por separado parecen indicar también una influencia genética, al igual que los estudios de adopción para extraversión. Sin embargo, para el neuroticismo, los estudios de adopción muestran una influencia genética menor que los estudios con gemelos—de hecho, los datos de los hermanos y hermanas indican poca o ninguna influencia genética—. La menor heredabilidad en los estudios de adopción que en los estudios con gemelos podría deberse a efectos ambientales especiales que impulsan la semejanza entre gemelos idénticos (p. ej., interacción gen-ambiente). Los análisis con ajuste de modelos entre estudios con gemelos y de adopción producen estimados de heredabilidad de cerca del 50% para extraversión y de 40% para neuroticismo. En cuanto a los otros tres factores del MCF, el resumen con ajuste de modelos de los datos de estudios con familias, gemelos y adopción producen estimados del 45% para apertura a la experiencia, 38% para responsabilidad y 35% para amabilidad.

Ahora existe una evidencia abrumadora de que la personalidad tiene influencias de factores *tanto* genéticos como ambientales, al igual que de su interacción compleja. Desde una perspectiva biológica, esto no debería ser sorpresa: la mente (incluyendo la

personalidad) es el producto del cerebro; el cerebro recibe la influencia tanto de factores genéticos como de factores ambientales; en consecuencia, la mente (personalidad) está influida por factores genéticos y ambientales. Esta cuestión quizás resulte obvia en la actualidad, pero en el pasado la personalidad se consideraba una variable determinada ambientalmente, donde la genética representaba un papel menor o nulo.

De nuevo, es importante recordar las advertencias presentadas en el capítulo 13 en cuanto a la interpretación de las influencias genéticas y no genéticas. Los estimados genéticos presentados aquí son medias grupales; es presumible —de hecho, dado lo que se conoce sobre los procesos de la personalidad, es probable— que exista una amplia distribución de influencias al nivel individual de análisis. Por ejemplo, bien podría ser que los individuos nacidos con un sistema hiperactivo relacionado con el temor tengan una mayor carga genética que los individuos con un sistema hipoactivo de temor, pero las experiencias ambientales adversas pueden conducir a un aumento del rasgo de temor en los individuos con cargas genéticas bajas y altas —como siempre, el resultado es probabilístico—.

A fin de comprender la compleja interacción entre factores genéticos y ambientales, es importante entender las bases moleculares de la personalidad, al igual que el impacto de los sucesos ambientales.

Genética molecular

Desde el decenio de 1990, la investigación se ha dirigido a las bases de ADN de la personalidad. Dos genes han atraído atención particular: *a*) el receptor de dopamina D₄ (DRD4) y *b*) las regiones promotoras del transportador de 5-HT (serotonina) (5-HTTLPR). Ebstein, Benjamin y Belmaker (2003) realizaron un excelente resumen de estas investigaciones. Como señalan estos autores (p. 370-1):

Aunque en sentido histórico la prueba de heredabilidad de los rasgos humanos complejos se basó en los estudios con gemelos, familias y adopción, es posible que los avances en genética molecular permitan que los investigadores pasen por alto esta *troika*¹⁶ metodológica clásica y que, a través de demostrar directamente la asociación de un locus particular de un rasgo cuantitativo... con un gen específico, establezcan la heredabilidad de un rasgo.

Todo este campo de estudios se resume en un libro que habría sido imposible hace unos cuantos años, *Molecular Genetics and the Human Personality* (Benjamin, Ebstein y Belmaker, 2002: Genética molecular y personalidad humana). Los genes de dopamina se asocian con la motivación de aproximación (apetitiva) y los genes de 5-HT con la motivación defensiva (aversiva).

Receptor de dopamina D₄ (DRD4)

Una gran exaltación acompañó la publicación en 1996 de dos informes que mostraban una asociación entre una subunidad del receptor de dopamina (DRD4) y el rasgo de personalidad de búsqueda de novedad (Benjamin *et al.*, 1996; Ebstein *et al.*, 1996): los individuos con puntuaciones altas en este rasgo se caracterizan por ser impulsivos, exploratorios, inconstantes, excitables, irascibles y extravagantes.

Este gen consiste de siete alelos que implican 2, 3, 4, 5, 6, 7 y 8 repeticiones en una secuencia de 48 pares base en el cromosoma 11 que codifica el receptor D₄ de dopamina. Esto se expresa principalmente en el sistema límbico del cerebro. El número de repeticiones altera la estructura del receptor, lo cual se ha mostrado que afecta la eficiencia del receptor. Los alelos más cortos (2, 3, 4 o 5 repeticiones) codifican para los receptores

que son más eficientes en el ligamiento de dopamina que los receptores codificados por los alelos más largos (6, 7 u 8 repeticiones). Se dice que los individuos con un alelo DRD4 de repetición larga buscan la novedad para compensar su enlace menos eficiente de dopamina.

Los alelos DRD4 se agrupan generalmente como alelos *cortos* (aproximadamente 85% de la población) o *largos* (aproximadamente 15% de la población). En ambos estudios, los individuos con repeticiones largas tuvieron puntuaciones significativamente más altas en búsqueda de novedad; esta variación genética y sus comportamientos asociados también se encontraron *dentro de* las familias, un resultado que indica que la asociación no se debe a diferencias étnicas: es decir, dentro de una familia, los individuos con repetición larga tuvieron puntuaciones significativamente más altas en búsqueda de novedad que sus hermanos o hermanas con repeticiones cortas. Más de 12 estudios han informado este efecto, aunque también ha habido fracasos en la replicación de resultados (quizá debido a la pequeña magnitud del efecto; Plomin *et al.*, 2001). Para un resumen de la literatura sobre DRD4 y personalidad, véase Prolo y Licinio (2002). Esta influencia genética en la búsqueda de novedad es muy modesta (sólo cerca del 4%; Benjamin *et al.*, 1996), un hallazgo que corrobora la idea de que la personalidad implica la acción de muchos genes con efecto pequeño.

El receptor DRD4 también muestra una asociación con la hiperactividad: los alelos con repetición larga se asocian con toma de riesgos, como podría esperarse con base en la asociación con la búsqueda de novedad. Además, esta repetición larga se ha asociado con la adicción a la heroína (véase Ebstein y Kotler, 2002), lo cual es interesante dada la muy conocida asociación entre el rasgo de búsqueda de sensaciones y el abuso de sustancias, incluyendo abuso de opiáceos.

Los estudios con animales sustentan estos hallazgos con humanos. Los ratones knock-out DRD4 (es decir, se ha impedido que el gen DRD4 se exprese en la síntesis de proteínas; véase capítulo 13) muestran aumento en la sensibilidad al alcohol y reducción en la respuesta conductual ante estímulos novedosos. También, existe evidencia de que las razas de perros con la versión corta tienden a ser dóciles (p. ej., golden retriever [cobrador dorado]) en comparación con los perros más agresivos con versión larga (véase Ebstein, Benjamin y Belmaker, 2003).

Región promotora del transportador de 5-HT (5-HTTLPR)

Dados los estudios sobre la importancia de la 5-HT en relación con la depresión y ansiedad (capítulos 14 y 15), debería sospecharse que los genes que codifican para las funciones del neurotransmisor 5-HT están implicados en los padecimientos neuróticos y en la neurosis en general, y también podría sospecharse que los genes implicados específicamente en el mecanismo transportador, que es responsable de la recaptación de 5-HT excesiva de la hendidura sináptica, representan un papel especialmente importante. En ambas cuestiones, estas sospechas serían correctas.

Como se analizó en el capítulo 15, el 5-HTT humano se codifica en un solo gen en el cromosoma 17 y está compuesto de 14 a 15 exones que abarcan un área amplia. La actividad de transcripción del gen 5-HTT humano se modula a través de un elemento repetitivo polimórfico, la región asociada con el gen 5-HTT (5-HTTLPR).

El sistema de 5-HT en el rafé del tallo cerebral es el sistema de neurotransmisión distribuido de manera más amplia en el encéfalo; estas neuronas se proyectan difusamente a varias regiones (corteza, hipocampo y amígdala). En los cerebros de los adultos humanos y de los primates no humanos y otros mamíferos, la neurotransmisión de 5-HT es uno de los principales moduladores de la conducta emocional e integra la cognición, el procesamiento sensorial, la actividad motora y los ritmos circadianos, incluyendo la

ingestión de alimentos, sueño y actividad reproductiva. La 5-HT controla la actividad e interacción de otros varios sistemas de neurotransmisores. Aunque la 5-HT puede considerarse como un neurotransmisor de control maestro dentro de este sistema sumamente complejo de control, las acciones de 5-HT como mensajero químico se terminan principalmente a través de recaptación vía 5-HTT: este transportador representa un papel esencial en la regulación de la neurotransmisión de 5-HT en numerosos sitios de proyección del cerebro.

Se han realizado varios estudios que investigan el papel de la variación alélica en la función del transportador de 5-HT (5-HTT) en diversos padecimientos clínicos, incluyendo trastornos del estado de ánimo, trastornos de pánico, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno por déficit de atención, autismo, esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer y abuso de sustancias. Existe un sustancial conjunto de evidencias que indica que los rasgos de personalidad como el neuroticismo (o la emocionalidad negativa) participan en los trastornos del espectro afectivo (Kendler *et al.*, 1993). En particular, el trastorno de ansiedad generalizada y la depresión mayor tienen orígenes genéticos comunes y las diferencias fenotípicas entre la ansiedad y la depresión parecen depender del ambiente; asimismo, se sabe que existe una superposición entre el neuroticismo y la vulnerabilidad general a la ansiedad/depresión en términos de los genes implicados (Kendler, Gruenberg y Kinney, 1994; Kendler *et al.*, 1994; para un resumen breve de esta literatura, véase Eley, 2003). Estos hallazgos sugieren que cuando se encuentra un QTL, como el 5-HTTLPR, para el neuroticismo, debería encontrarse una asociación del mismo QTL con la ansiedad y la depresión. Consistente con la perspectiva dimensional, la ansiedad y la depresión representan el extremo de variación en emocionalidad negativa. Una importante implicación de esta conclusión es que el estudio del neuroticismo en la población general debería permitir la identificación de genes relevantes para los trastornos clínicos.

En un estudio se examinó a individuos con la versión corta y larga del gen en términos de sus reacciones a múltiples sucesos vitales aversivos; por ejemplo, pérdida del empleo (Caspi *et al.*, 2003). Estos autores encontraron que, de los individuos con la versión larga, sólo 17% desarrollaron depresión, en tanto que en aquellos con la versión corta, 43% desarrollaron depresión; esto sustenta el hallazgo informado en el capítulo 15 acerca de que la baja transcripción de este gen se relaciona con niveles elevados de neuroticismo, un dato que es aparentemente inconsistente con la perspectiva de que los altos niveles de recaptación se relacionan con los padecimientos neuróticos (para una resolución de esta aparente contradicción, véase el capítulo 15). También se ha encontrado asociación de este gen con respuestas al estrés durante la infancia y con la posibilidad de que los individuos que han experimentado múltiples sucesos vitales aversivos consideren el suicidio o lo intenten. En este caso, debe tenerse cuidado al tratar los aspectos de causa y efecto. Por ejemplo, es probable que el “estrés en la infancia” no se deba a sucesos externos independientes de la persona, sino que en cierto grado implique la *percepción* e interpretación del ambiente. La discusión anterior destacó que la percepción de amenaza es un aspecto importante de la dimensión de personalidad del neuroticismo.

Dado el conocimiento genético, no deberían provocar sorpresa las semejanzas entre especies (véase adelante). Por ejemplo, Lesch (1997) comparó genes entre varios mamíferos (incluyendo musarañas arborícolas, monos rhesus, chimpancés y seres humanos) y estimó que el gen 5-HTTLPR implicado en el neuroticismo probablemente se introdujo en el genoma ¡hace cerca de 40 millones de años! Esta semejanza entre especies es importante cuando se ve desde la perspectiva del hecho de que los inhibidores de la recaptación de 5-HT, relacionados con el funcionamiento de este gen, son el tratamiento de primera línea para varios padecimientos humanos relacionados con ansiedad y depresión.

Se han hecho muchos estudios que examinan las asociaciones entre genes, en especial los genes de 5-HT y dopamina y la personalidad, pero esta literatura es compleja y contiene muchos errores para la replicación. Sin importar las razones de estas fallas, y existen muchas (siendo la más importante el poder estadístico inadecuado debido a la magnitud de las muestras y la homogeneidad dentro de las poblaciones examinadas, que restringe la varianza y, en consecuencia, la probabilidad de detección y asociación), se aconseja precaución al interpretar estos estudios. De hecho, en un metaanálisis de 46 estudios, Munafo y colaboradores (2003, p. 471) concluyeron que se encontraron asociaciones significativas entre los polimorfismos de 5-HTTLPR y DRD4 y los rasgos de personalidad, pero al realizar un análisis multivariado, que incluyó edad, sexo y origen étnico como covariables (es decir, se eliminó la contribución de estos factores a la varianza), sólo la asociación de 5-HTTLPR y la evitación del daño (una medida de ansiedad) siguió siendo significativa; pero incluso esta asociación desapareció cuando se incluyeron los datos no publicados y éstos se ajustaron en cuanto a estabilidad de frecuencia de la población. Reif y Lesch (2003) proporcionan un resumen de la literatura sobre genes y personalidad en su artículo sobre la arquitectura molecular de la personalidad. Plomin (2002) presenta un resumen de la investigación sobre diferencias individuales en la “era postgenómica”.



¿Cuáles son las rutas a través de las cuales influyen los genes en la personalidad?

Evolución de las diferencias individuales

En un tema similar al de los padecimientos clínicos, los rasgos de personalidad tienen una base poligénica: muchos genes con efecto pequeño parecen subyacer a la distribución aproximadamente normal de puntuaciones en los principales factores de personalidad. También, es evidente que existe una contribución no genética (ambiental) sustancial a la varianza en personalidad y existen razones para sospechar la existencia de complejas interacciones genes-ambiente. Dada esta naturaleza poligénica de la personalidad, es fácil observar por qué existe tanta variación: en cada generación, los genes se redistribuyen de manera aleatoria y esto conduce a que un pequeño número de personas tengan un valor bajo en un rasgo en particular en tanto que otras tienen un valor alto, y a que la mayoría de la gente se agrupe alrededor del centro de la distribución donde existe una mayor frecuencia de ocurrencia. Esta reordenación probabilística generacional sería suficiente para reducir la eliminación de todas las diferencias individuales.

Es posible que esta variación también se mantenga a través de diversas estrategias evolutivas (adaptativas) igualmente exitosas. Por ejemplo, por cada individuo valiente (temor bajo) que logra fama y estatus en la batalla y, por ende, aumenta sus probabilidades de reproducción, están los soldados caídos que nunca tienen oportunidad de reproducirse; en este ambiente puede haber individuos tímidos (con temor elevado) que permanecen de manera fóbica en su casa y se las arreglan para reproducirse y proteger a sus hijos. En términos puramente genéticos, ¿quiénes poseían los fenotipos más adaptativos durante la Segunda Guerra Mundial: los valientes soldados que fueron los primeros en entrar en la batalla o los “neuróticos de combate” que terminaron en casa, formando parte de los estudios analítico-factoriales de Eysenck? Es posible que la fortuna favorezca al valiente, pero la selección natural quizá favorezca al temeroso.

Como se discutió en los capítulos 14-16, es muy posible que los rasgos aparentemente desadaptativos tengan una ventaja evolutiva y esto, por sí solo, podría mantener la frecuencia de los genes subyacentes a un nivel viable en la población. De hecho, muchos de los trastornos clínicos parecen satisfacer funciones evolutivas bastante obvias: el temor y la ansiedad, aunque produzcan angustia en un sentido personal cuando son

extremos, nos protegen de sufrir un daño, e incluso la suspicacia, la hostilidad y las asociaciones cognoscitivas indefinidas observadas en la esquizofrenia/esquizotipia no están desprovistos de beneficios. Vivir una vida miserable, llena de suspicacia y temor y con distorsiones cognoscitivas es mejor (es decir, aumenta la aptitud; véase capítulo 2) desde la perspectiva del gen egoísta si satisface los intereses de la supervivencia y la reproducción —un nivel “equilibrado” de felicidad, confianza y realismo cognoscitivo quizá no sea tan adaptativo—. Ver la situación desde la perspectiva del gen acerca de lo que es adaptativo y lo que no lo es, nos ayuda en gran medida a comprender el proceso de las fuerzas evolutivas y la existencia de fenotipos “patológicos” al igual que “normales”.

La adaptatividad de los rasgos generalmente se observa en términos de los ambientes modernos, donde los valores extremos en algunos rasgos no parecen conferir ventaja de supervivencia o reproductiva; pero los genes que subyacen a estos rasgos evolucionaron en el pasado (a veces en un pasado remoto), cuando las condiciones ambientales eran muy diferentes a las experimentadas hoy día. Los seres humanos temen a las serpientes y arañas, pero son descuidados cuando se trata de las invenciones mucho más peligrosas de la sociedad moderna (p. ej., electricidad, conducir automóviles o comer alimentos poco sanos). Desde un punto de vista evolutivo, los seres humanos deberían sentir terror hacia los anticonceptivos —ya que éstos bloquean el mismo proceso que los genes egoístas reproducen (véase capítulo 2)—; pero es probable que en las clínicas psiquiátricas se atienda a muy pocos individuos con fobia a los condones!



PREGÚNTASE

Si los procesos emocionales y motivacionales cumplen con importantes funciones evolutivas, entonces ¿por qué existen grandes diferencias individuales en estos procesos?

Conclusión

Para este momento debería ser evidente (quizá demasiado) que, aunque se han hecho grandes esfuerzos por comprender las bases biológicas de la personalidad, sigue habiendo muchas preguntas sin responder —de hecho, muchas preguntas sin hacer—. La aplicación de las nuevas y poderosas técnicas de investigación (p. ej., genética molecular y neuroimagenología) cambiarán con toda seguridad esta situación en los siguientes años y descubrirán nuevos aspectos de nuestra propia individualidad.

Pero por el momento está claro que la combinación de elementos básicos puede generar mucha de la complejidad observada en la personalidad; como en el caso de los receptores del color, unos cuantos sistemas básicos de la emoción se combinan para producir el “color” completo de la experiencia emocional que forma las bases de la personalidad.

Preguntas de aprendizaje

1. ¿En qué sentido cada uno de nosotros tiene una personalidad única?
2. ¿Por qué existen tantos modelos descriptivos diferentes de la personalidad?
3. ¿Cómo explica la teoría de sensibilidad al reforzamiento (TSR), la extraversión y el neuroticismo?
4. ¿Qué nos dicen los estudios genéticos acerca de la relación entre personalidad y depresión/ansiedad clínica?
5. ¿Podemos explicar las diferencias individuales haciendo referencia a procesos genéticos y evolutivos?

Notas

- 1 Todo el libro puede leerse en <http://etext.lib.virginia.edu/toc/modeng/public/DarExpr.html> (también otros sitios web contienen el texto completo).
- 2 Boakes (1984) proporciona una discusión de la influencia de la idea de Darwin sobre los inicios de la psicología y cómo se volvió obsoleto el concepto de la emoción con la llegada del conductismo.
- 3 El libro de Ekman (1998) contiene material más completo que la primera edición de Darwin, que se publicó en 1872 (por esta razón, ésta es la edición definitiva).
- 4 Para ese momento, cuando la “genética” de la herencia era desconocida —de hecho, no se había acuñado la palabra para el proceso de la herencia— la idea de Lamarck acerca de la evolución a través de características adquiridas era una hipótesis perfectamente sensata. Sin embargo, la falta de conocimiento acerca del mecanismo preciso oscureció la distinción fundamental entre “herencia social” (bienes, apellidos, etc.) y “herencia biológica” (es decir, ADN). Las características de algunas formas de expresión emocional, ademanes corporales y restricciones situacionales sobre la expresión de la emoción muestran evidencia de herencia social (es decir, aprendizaje). Por ejemplo, es posible que varias generaciones de hombres muestren una notable peculiaridad en la expresión (p. ej., acariciarse la cabeza desde la frente a la nuca), que podría interpretarse como algo transmitido biológicamente, pero es tan sólo una forma social, aprendida, de herencia. Sin los diseños experimentales sofisticados de la genética (véase capítulo 13), era casi imposible que Darwin aclarara estas cuestiones.
- 5 Para los psicólogos evolutivos resulta difícil creer que el amor por los hijos, las emociones negativas que se sienten ante las amenazas contra ellos y la dicha experimentada por sus éxitos no tengan importancia adaptativa: de ser cierto, realmente sería extraño que las emociones positivas y negativas fuesen isomórficas con su supervivencia y fecundidad y, por ende, con los intereses del “gen egoísta” (véase capítulo 2).
- 6 Se piensa que la muerte de la hija de Darwin, Annie, a la edad de 11 años, tuvo un importante impacto sobre su pensamiento, en especial con relación a un Dios benigno y el papel que representa la emoción como fenómeno de la naturaleza.
- 7 El “coeficiente de correlación” es una medida estadística de la relación entre dos variables: el signo (–/+) de la correlación hace referencia a si las variables se relacionan de manera negativa o positiva y la magnitud del coeficiente se refiere a la fortaleza de la relación (–1 = correlación negativa perfecta; +1 = correlación positiva perfecta; 0 = ausencia de correlación).
- 8 En este punto del análisis debe tomarse una decisión importante: cuántos factores deberían “extraerse”; esta decisión debe basarse en algún criterio de extracción que generalmente consiste en hacer una distinción entre factores importantes y triviales; por ejemplo, cómo se define por la cantidad de varianza explicada por cada factor o la idoneidad del factor para explicar la mayoría de la varianza en las variables originales.
- 9 La escala de Mentira mide la distorsión en la respuesta debida a engaño deliberado o a la tendencia de respuesta de deseabilidad social (es decir, la tendencia a asentir sólo con respuestas socialmente aceptables).
- 10 Sería prudente seguir la guía indicada por Darwin en cuanto a no suponer que algunas especies son “inferiores” o “superiores” con respecto a otras —todas las especies son iguales en términos de la evolución—; esto es todavía más discutible cuando se trata de formas de vida “inferiores” que han existido por mucho más tiempo que las llamadas formas de vida “superiores” (es decir, los seres humanos). El origen de la idea de que existe un árbol de la vida en la que las formas más elevadas y evolucionadas están en la parte

superior puede localizarse en el gran filósofo griego Aristóteles. El concepto residual de que los seres humanos son superiores a “los animales” tiene una base teológica, pero no científica.

- 11 La destrucción experimental de la amígdala en animales no humanos o la degeneración en los seres humanos conduce a deterioro en las reacciones ante estímulos aversivos, un padecimiento conocido como síndrome de *Kluver-Bucy* —un ejemplo del uso de la neurofisiología y la neuropsicología clínica para arribar a una conclusión común—.
- 12 La versión de 1982 de la teoría postulaba que el SIC se activa a través de estímulos *condicionados* de castigo (y estímulos innatos de temor); sin embargo, incluso en esta teoría, estaba implícito que había un conflicto de metas entre aproximación y evitación (los efectos de un estímulo *condicionado* sobre la conducta en proceso representan un conflicto de metas y los efectos consistentes de los ansiolíticos sólo se encuentran en tareas de castigo que implican alguna forma de conflicto).
- 13 Las propensiones motivacionales a *dejar* un ambiente (mediadas por el SPHC) y *entrar* a un ambiente (mediadas por el SIC) se conocen de manera conjunta como “dirección defensiva” (McNaughton y Corr, 2004).
- 14 A diferencia de otros trastornos de ansiedad (véase capítulo 15) el TEPT se define solamente por sus síntomas y quizá represente menos un trastorno de ansiedad que un cambio patológico permanente en la personalidad definido en términos generales como aumento de la sensibilidad a la amenaza.
- 15 Un ejemplo de una no recompensa frustrante sería que se le haya dicho que ha ganado una fuerte suma de dinero en la lotería y que algún tiempo después se le diga que fue un error (o una broma pesada). Aunque en sentido económico su situación no ha cambiado, esta falta de la recompensa esperada sería un acontecimiento psicológico significativo (en un caso similar, el “ganador” de la lotería se deprimió tanto que se pegó un tiro en la cabeza con una escopeta).
- 16 Una palabra en ruso que significa un conjunto de tres caballos colocados lado a lado; en este caso: metodologías genéticas de tiempo, familia y adopción.

Lecturas adicionales

- Benjamin, J., Ebstein, R. P. y Belmaker, R. H. (eds.) (2002). *Molecular Genetics and the Human Personality*. Washington, DC: American Psychiatric Association.
- Matthews, G., Deary, I. J. y Whiteman, M. C. (2003). *Personality Traits*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Panksepp, J. (1998). *Affective Neuroscience: The Foundations of Human and Animal Emotion*. Oxford: Oxford University Press.

Cognición: computación y conciencia

OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

El lector podrá:

1. Describir el “problema de la brecha cerebro-mente” y explicar su importancia para la psicología biológica.
2. Esbozar la teoría computacional de la mente y relacionarla con los módulos cognoscitivos específicos del dominio.
3. Explicar la importancia de la conciencia y los problemas que plantea para la psicología biológica.
4. Resumir los hallazgos neuropsicológicos y experimentales relacionados con la conciencia activa.
5. Estimar el valor de un enfoque biológico de la conciencia que intenta explicar su forma y función.

Con toda justicia, se ha aclamado a la cognición como el producto máximo de la evolución que nos da, entre otras cosas, los medios para reflexionar acerca de nuestra propia existencia. El presente capítulo considera los dos aspectos de la cognición: la computación —*por qué y cómo se procesa la información*— y la conciencia —la conciencia experiencial del mundo externo y de los pensamientos y sentimientos internos: la esencia psicológica del *sí mismo*—.

La computación y la conciencia son vastas áreas de estudio y este capítulo no puede hacer más que destacar algunos de los problemas y soluciones posibles desde una perspectiva biológica. Estos temas se discuten de manera consecutiva y cada una de las dos secciones principales queda, y puede leerse, de manera independiente. Se pretende que, para el final del presente capítulo, usted, al menos, tenga una mejor comprensión de estos problemas; y, se espera, una mejor idea del tipo de soluciones que se necesitan. La discusión es desafiante: los sorprendentes hallazgos experimentales rompen nuestras más atesoradas creencias acerca de nuestro sí mismo y de nuestra comprensión del mundo

externo; ¡la *comprensión*, en oposición a la fe ciega, no es para los cobardes! A pesar de parte de la complejidad (necesaria) de este material, siéntase seguro de que sus ideas pueden ser igual de buenas, si no es que mejores, que aquellas de los filósofos que han reflexionado acerca de estos temas durante miles de años.

Comprensión de la psicología biológica: *mentalización de la brecha*

En el prefacio se señaló que, en comparación con muchos textos de psicología fisiológica y de psicología biológica, el énfasis de la presente obra se colocaría más en la *psicología* biológica que en la *biología* psicológica. Pero ahora debemos enfrentarnos a un problema espinoso —uno empapado en la discusión histórica del “problema mente-cuerpo”—. A lo largo del libro se han tomado en cuenta las cosas físicas (cerebro) y las cosas mentales (mente) de la psicología biológica, pero la manera en que se habían relacionado estas cosas mente-cuerpo era más bien flexible y poco definida. Por tanto, es más que adecuado que, al final de un texto de este tipo, se considere la relación entre cerebro y mente con cierto detalle; en otras palabras, la manera de franquear la brecha cerebro-mente que implica el humilde guión. Por supuesto, nuestra discusión podría proseguir como si no existiera un problema; pero esta estrategia conveniente no haría que el problema desapareciera —sólo nos permitiría saltar la brecha, ojos firmemente cerrados, en la esperanza de que no reconocerlo pudiera hacer que se desvaneciera—.

De modo que iniciemos con la suposición de que la computación y la conciencia *sí* son problemas para la psicología biológica. Asumiremos que son el producto de la selección natural y que se encuentran instanciadas en el cerebro físico. Estas modestas suposiciones no han recibido la aceptación de aquellos filósofos y psicólogos que argumentan que la mente no se puede “reducir a” o “identificar con” el cerebro (al menos como se le concibe por el momento). Las limitaciones de espacio previenen que hagamos una consideración adecuada de esta importante literatura pero, por fortuna, Blackmore (2003) proporciona un excelente resumen.

Cuide su lengua

Antes de que podamos hacer gran progreso, se debería mencionar el uso del lenguaje en esta área de la psicología. Tal vez como reflejo de sus profundas raíces filosóficas, las palabras que se utilizan para hablar de la cognición, en especial de la conciencia, traicionan, según muchos filósofos y psicólogos, las propias inclinaciones teóricas. Por ejemplo, Dennett (1991) afirma que la mayoría de las personas, incluso aquellas que defienden una filosofía materialista, tienen dificultades para romper con el modo cartesiano de pensamiento (denominado “materialismo cartesiano”). Según Dennett, este modo incorrecto de pensamiento se revela a través del uso de términos como “el producto de la computación”, “conciencia de la entrada de estímulos” y “los contenidos de la conciencia” que reflejan la creencia de que, de alguna manera, la conciencia es un lugar o proceso del cual entran y salen las cosas, de manera independiente a otros procesos cerebrales. Dennett tiene cierta razón: las palabras que utilizamos influyen en la manera en que pensamos acerca de los problemas y, como he enfatizado a lo largo de la presente obra, *pensar* rigurosamente acerca de los problemas es esencial para su aclaración y sólo por medio de la aclaración de problemas es que podemos encontrar sus soluciones. Durante la Segunda Guerra Mundial, había un eslogan común que indicaba: “Una lengua suelta cuesta vidas”; para nuestros propósitos, podríamos replantearlo para decir, “Un pensamiento suelto cuesta conocimientos”.



PREGÚNTASE

¿Por qué con frecuencia se considera que la computación y la conciencia no le competen a la psicología biológica?

Cognición: introducción

Comencemos con una introducción a la cognición en general antes de pasar a la discusión de la computación y la conciencia. “Cognición” se refiere a “conocer”, que es una amplia categoría que involucra tanto la información consciente que puede recordarse como la información no consciente que bien no se conoce de manera explícita o bien no puede articularse de manera verbal.

La revolución cognoscitiva de la década de 1950 —bautizada por la altamente crítica reseña que Noam Chomsky (1959) hizo de la obra *Conducta verbal* de B. F. Skinner (1957)— se vio motivada por las deficiencias percibidas del conductismo radical, que rechazaba los conceptos relacionados con los procesos internos que mediaban la conexión entre estímulo y respuesta (p. ej., procesos de pensamiento). La idea de que las representaciones (estructuras de conocimiento) y los procesos (p. ej., toma de decisiones) internos eran importantes condujo al surgimiento de un número de campos relacionados (p. ej., ciencia cognoscitiva, neurociencia cognoscitiva, inteligencia artificial, redes neurales) basados en los campos existentes tales como teoría de la información, cibernética e ingeniería de cómputo, todas fundamentadas por una filosofía general de la mente (véase el capítulo 1). Uno de los primeros libros que enfatizó el enfoque cognoscitivo fue el de Miller, Galanter y Pribram (1960), quienes argumentaban que las unidades de conducta, y su planeación, se podían equiparar a los programas computacionales. Como señaló Harnish (2002, p. 4),

Vista de manera estrecha, la ciencia cognoscitiva no es un área, sino una *doctrina*, y la doctrina básicamente se refiere a la teoría computacional de la mente (TCM); que mente/cerebro son un tipo de computadora.

Información: el cerebro de “bits”

El concepto de “información” es esencial para la ciencia cognoscitiva. Una útil definición para la información proviene del campo de la cibernética, que utiliza principios de ingeniería para especificar los componentes clave del flujo de información a lo largo de un canal. Según este enfoque, la “información” es el producto del procesamiento que reduce posibilidades e incertidumbre. De manera formal, según la terminología de la ingeniería, un “mensaje” (información) viaja del “emisor” al “receptor” a través de un “canal” que tiene una “capacidad” específica y una cierta cantidad de “ruido”.

Dentro de este marco de teoría de la información, la medida estándar de la información es el “bit” (del inglés, *binary digit*; dígito binario). Un “bit” de información acerca de alguna situación reduce la incertidumbre a la mitad; así, arrojar una moneda reduciría la incertidumbre acerca de dos estados alternativos posibles (es decir, cara o cruz) a sólo uno. Dos “bits” de información reducen la incertidumbre acerca de una situación que implica cuatro posibilidades a una (primer bit, 4 a 2; segundo bit, 2 a 1). La simple adquisición de diferentes mensajes acerca de un mismo evento, que no reduce la incertidumbre, no añade “información”.

Módulos de la mente

Un enfoque particularmente importante en la ciencia cognoscitiva es la teoría de Fodor (1983) acerca de *módulos*, que son procesadores cognoscitivos dedicados llamados “sistemas de entrada”; éstos son de naturaleza puramente funcional y se definen en términos de sus computaciones. Según Fodor, los sistemas de entrada monitorean el ambiente; y representan el carácter y arreglo de las cosas en el mundo con base en información tipo

ley producida por estímulos proximales transductores (p. ej., energía luminosa) que representan el carácter y arreglo de las cosas en el mundo que la generan (p. ej., reflectancia de las superficies). Los módulos son procesadores relativamente independientes con tareas específicas. Los sistemas de entrada se pueden contrastar con “sistemas centrales” que obtienen datos a partir de cualquier lugar dentro del sistema.

Como se discutirá adelante, la psicología evolutiva ha adoptado este punto de vista modular acerca de la mente; aunque la validez de los argumentos evolutivos no descansa sobre la validez del enfoque modular. Esta perspectiva argumenta a favor de la evolución de módulos adaptativos especializados que lidian con desafíos ambientales *específicos* (p. ej., cómo encontrar y conservar una pareja sexual). Sin embargo, aún existe una considerable polémica en cuanto a la naturaleza de los módulos, en especial acerca de su grado de especificidad de dominio. Muchos psicólogos prefieren considerar que cerebro-mente es un procesador para propósitos generales que puede aplicarse a cualquier problema que se encuentre presente (evitar una serpiente o jugar ajedrez), más que como un sistema innatamente dispuesto de percepción-acción.

Aunque a primera vista pueda parecer que estas perspectivas diferentes son incompatibles, esto no es necesariamente cierto. De hecho, algunos procesos mentales sí parecen altamente modulares, mientras que otros procesos parecen ofrecer un mucho mayor grado de flexibilidad. Sigue siendo una posibilidad que esta dimensión general-específica de procesamiento sea inherente a la organización jerárquica del cerebro.

La siguiente sección no puede hacer más que dar un vistazo superficial a esta amplia y compleja literatura, enfocándose sobre aquellos aspectos de la computación que puedan estar informados por una perspectiva biológica (Dawson, 1998, proporciona una excelente introducción a la ciencia cognoscitiva). No obstante, nuestro breve paseo debería ofrecer cierto discernimiento en cuanto al tipo de problemas a los que se enfrenta la ciencia cognoscitiva y sus implicaciones para la psicología biológica.



PREGÚNTESE

¿Cuáles son las ventajas de considerar que la unidad cerebro-mente es un procesador de información?

Computación: perspectiva general

La computación se ocupa de especificar no sólo el problema general del procesamiento de información —la pregunta de *por qué*— sino también con los procedimientos implicados en el procesamiento de información —la pregunta del *cómo*—. Tomemos como ejemplo las palabras mismas que usted está leyendo. Desde la energía luminosa que se refleja de esta página hasta la comprensión semántica de esta oración, se requiere de una cantidad tremenda de procesamiento. Las formas arbitrarias de los estímulos visuales que ingresan por sus ojos rápidamente se procesan a significados; pero existen varias etapas intermedias en esta fluida cadena de eventos, que involucra la extracción de las características de las letras individuales (p. ej., las líneas y ángulos de la letra “A”) en palabras (p. ej. ACERCA) y un procesamiento fonético (sonido de la palabra), gramatical (la manera en que la palabra modifica o se ve modificada por otras palabras dentro de la oración) y sintáctico (arreglo formal de las palabras). Un aspecto importante de este complejo procesamiento de información es no consciente. Estas complicadas etapas computacionales se llevan a cabo sin tener conciencia de ellas: únicamente los estímulos visuales iniciales y el producto final (es decir, lo que la oración significa) se encuentran accesibles a la mente consciente.

Computación: algoritmos y computadoras

Como se señaló antes, la ciencia cognoscitiva y el enfoque computacional general que da fundamento a esta ciencia dependen del tipo de computación que las computadoras

llevan a cabo: “esto es más que una sencilla metáfora computacional”; no es decir que la computación del cerebro se pueda *equiparar* con el procesamiento computacional; es decir que la ciencia cognoscitiva se basa en las mismas ideas computacionales que aquellas implementadas en una computadora (una “computadora” es, sencillamente, un aparato que realiza computaciones: computa). Así, en un sentido fundamental, la computación es algo que hacen las computadoras y nuestra única comprensión de la computación cerebral proviene de esta perspectiva computacional (de las computadoras).

Sin esta *teoría* computacional, tendríamos poca idea de la manera real en que el cerebro procesa la información; más precisamente, sería difícil incluso empezar a pensar acerca del procesamiento cerebral. Por supuesto, los científicos cognoscitivos no creen que sepan todo lo que hay que saber acerca de los procesos computacionales, pero del mismo modo, no creen que haya nada más involucrado en la forma en que el cerebro computa. La comprensión tiene que tener un punto de inicio; es decir, con *algo* de la teoría computacional.

El algoritmo computacional

¿Qué se quiere decir con “computación”? Las computadoras funcionan con base en un “algoritmo computacional”; ésta es una operación matemática que puede llevar a cabo una computadora. Es importante que en este sentido, “computadora” se refiere a una máquina con un almacenamiento ilimitado de memoria y un tiempo ilimitado de procesamiento (Penrose, 1987); por ende, sus deficiencias no se deben a limitaciones de capacidad. La “máquina Turing” (bautizada en honor al brillante matemático Alan Turing) es la base del proceso algorítmico matemático que utiliza la computadora. Así, la psicología computacional considera que la mente es un conjunto de algoritmos matemáticos formalizados. Del mismo modo que en una máquina, el proceso algorítmico del cerebro se descompone en pasos elementales, donde a cada paso, la operación que se ha de llevar a cabo es clara e inmediata, al igual que el proceso para pasar al siguiente paso elemental. Esta teoría computacional de la mente (TCM) surgió primero en forma “digital” y después en forma “conexionista”; en sus diversas manifestaciones depende de procedimientos computacionales (véase el capítulo 7).¹ Uno de los primeros exponentes del enfoque computacional en la psicología fue Kenneth Craik (1943), quien murió a una temprana edad en un accidente de bicicleta.

Software vs. hardware

Es evidente que el enfoque computacional hace una marcada distinción entre *software* y *hardware*. De hecho, el enfoque computacional de la mente no sería posible sin esta suposición. La perspectiva computacional asume que algún día será posible construir una computadora (p. ej., un cerebro artificial) que contenga todas las propiedades formales del cerebro y, por ende, todas sus cualidades. Esta perspectiva sigue la lógica de la ciencia computacional, y conforma el punto de vista más ampliamente sostenido de cerebro-mente: el “funcionalismo”, que sostiene que una vez que se hayan simulado (de manera perfecta) todas las relaciones entrada-salida, se obtendrán todas las cualidades de tales relaciones entrada-salida (así, algún día, habrá una computadora pensante que tenga conciencia; de hecho, esta lógica implica que las máquinas de la actualidad deben tener al menos algunas de las cualidades de la mente humana). Ésta es una hipótesis extremadamente atrayente porque parecería que debe ser cierta; de lo contrario, sería necesario invocar alguna otra entidad/proceso, muy por encima de las relaciones funcionales, para explicar las salidas del cerebro (en especial la conciencia). Sin embar-

go, existen razones para creer que el funcionalismo no está en lo correcto (véase Gray, 2004); en dado caso, sigue siendo una suposición no comprobada; un cheque bastante grande y no cobrado extendido contra una cuenta de fondos desconocidos.

De entrada, se tendría que suponer que fuera posible equiparar las funciones de entrada-salida *de manera perfecta*: ésta es una suposición considerable. Es posible que el funcionalismo sea cierto en principio, pero es imposible de obtener en la práctica. Pero, como mostraré adelante, existen razones para creer que el cerebro no sea un dispositivo computacional del tipo que estudian los (pasados y actuales) ingenieros de cómputo.

Segundo, existe un mundo de diferencia entre las relaciones entrada-salida *simuladas* —donde las funciones no son “reales” (p. ej., los rayos y truenos generados por una simulación computacional de un sistema climático no son rayos y truenos *reales*)— e *instanciadas*, donde la máquina toma los atributos físicos de las variables formales de entrada y salida y, por tanto, el sistema completo asume sus propiedades (funcionales) interventoras (este enfoque de sistemas completos se asemejaría más a un robot que a una computadora de escritorio). Como se discutirá adelante, con frecuencia se asume que para que tal robot pudiera llevar a cabo las funciones totales de la mente humana, necesitaría tener cierto grado de conciencia verdadera (pero véase el “problema zombi” adelante). Para que tales robots sobrevivieran y se reprodujeran en el difícil ambiente de la selección, necesitarían desarrollar estados centrales correspondientes a la emoción y motivación animales, por las razones que se presentan en el capítulo 17. Como se discute adelante, también necesitarían construir un modelo interno del mundo externo que incorporara la noción de un “sí mismo” egocéntrico. A este nivel de sofisticación, no serían “robots” como se les concibe de manera convencional: empezarían a asemejarse a animales reales y se comportarían de maneras que se apegaran a las limitaciones y retos biológicos de su ambiente. Empezarían a parecerse a nosotros. Se podría pensar que, después de todo, estos robots son máquinas, aunque bastante sofisticadas, y que cualquier cosa que pudieran “pensar” sería artificial y carecería de importancia biológica: todo es una construcción surgida de sus conexiones y *software*. No obstante, como se discute al final del presente capítulo, existen razones para creer que ésta es exactamente la naturaleza de los animales biológicos, incluyendo a los seres humanos.

Es posible que instanciar las funciones del cerebro-mente en un dispositivo artificial requiera de “la sustancia justa”. La posibilidad de que pueda haber algo especial en el material del cerebro y sus procesos no se debería hacer a un lado de manera prematura; la historia de la ciencia está repleta de afirmaciones aparentemente “descabelladas” que se han rechazado únicamente para aceptarse como ciencia convencional después (p. ej., la Tierra moviéndose alrededor del Sol y la mecánica cuántica). En otras palabras, es posible que se necesite un modelo de “*wetware*” (sistemas biológicos) del cerebro-mente.

Los argumentos del “*wetware*”

¿Cuáles son las razones para pensar que una perspectiva “*wetware*” (“materia húmeda”) del cerebro-mente tiene importancia; es decir, la naturaleza indivisible de los procesos computacionales y la máquina física en los que se ejecutan (en este caso, el cerebro)? Primero, existe el riesgo de aplicar la distinción *software-hardware* de manera exagerada cuando se discute el cerebro-mente; como se discutió en el capítulo 1, ésta es sólo una distinción conveniente. Nuestra lengua materna no se puede predecir a partir de la estructura del cerebro; es una característica de “*software*”. Sin embargo, el procesamiento del lenguaje no es dominio exclusivo del *software*, aun cuando sus procesamientos computacionales se puedan simular en un programa computacional.

En términos generales, la computadora es una máquina general (o, al menos, se puede diseñar para que lo sea). En contraste, el cerebro y la mente coevolucionaron y se vie-

ron moldeados por procesos darwinistas, por lo que gran parte de la “programación” está “predeterminada” y se parece mucho más a un robot para propósitos específicos que a una computadora para propósitos generales. Así también, el cerebro es un dispositivo de procesamiento paralelo gigantesco; aunque se pueda implementar en una computadora, es posible que esta característica del cerebro sea de especial importancia.

Además, existe una forma en la que el cerebro es muy diferente a una computadora digital. No es posible realizar una reprogramación súbita de la corteza visual para realizar un procesamiento auditivo, pero es fácil cargar Word de Microsoft en localizaciones de la memoria que hasta hace un momento contenían PowerPoint. El *hardware* de la computadora es indiferente al *software*: el cerebro y la mente son muy distintos en este importante aspecto.² Es posible que esta diferencia no sea trivial; la verdad es que no lo sabemos. El progreso científico aún se encuentra en una etapa temprana de desarrollo y falta mucho por aprender. No obstante, existe la sospecha, al menos, de que las computaciones cerebrales no se basan meramente en el *software* —por lo que no se pueden comprender a partir de una perspectiva puramente computacional— sino que están ligadas a la maquinaria neuronal subyacente, en especial a un *hardware* genéticamente influido que impone ciertas limitaciones y sesgos sobre dicho procesamiento (adelante, se proporciona un ejemplo). Esta posibilidad no implica que la simulación computacional no sea un enfoque valioso para modelar procesos psicológicos, pero sí sugiere que es posible que tales modelos tengan que tomar en cuenta factores “innatos” (es decir, la arquitectura genética y de *hardware*) para *instanciarlos* en modelos biológicamente realistas.

Roger Penrose³ (1987, p. 263) afirma:

que “comprender” *no* es tan sólo una cuestión de *software* (es decir, de programas o algoritmos), sino que también debería ser importante el *hardware*. Por “*hardware*” se entiende la construcción física misma del objeto —sea computadora o cerebro—.

Según Penrose (1994), la mente (incluyendo a la conciencia) no puede, en principio, comprenderse por completo en términos computacionales. Esta conclusión, que proviene del terreno del teorema de Kurt Gödel de lógica matemática y mecánica cuántica, afirma que, para cualquier sistema lógico lo suficientemente poderoso, se pueden formular afirmaciones que no pueden probarse ni descartarse dentro de dicho sistema; en otras palabras, algunas afirmaciones matemáticas son *no-computables*, aun mediante la computadora más grande del mundo. Se afirma que dado que los cerebros *sí pueden* computar dichas afirmaciones, se sigue que los cerebros no son computadoras; es decir, no son dispositivos que se conforman a algoritmos computacionales, como se comprenden de manera convencional. De ser cierta, esta afirmación tiene implicaciones fundamentales para la perspectiva computacional de la mente.

En un sentido menos exótico, es posible que el cerebro no sea digital en lo absoluto; puede haber importantes procesos análogos que no requieren de traducción hacia y de una forma digital: los patrones cerebrales oscilantes serían un ejemplo de una forma análoga. Cuando vemos un reloj con carátula y manecillas, el tiempo se representa de manera espacial según la posición de las manecillas: se encuentra en forma análoga (los relojes de sol son la forma más pura de relojes análogos). Pero cuando miramos un reloj digital perdemos esta representación espacial y ahora se utilizan números para la representación del tiempo: esta forma digital requiere de una traducción a tiempo. Así, es posible que pensar en términos de una computadora digital sea engañoso y que produzca problemas para comprender el cerebro que tal vez no existirían si se utilizaran principios análogos.



¿Si el cerebro-mente no es algún tipo de computadora, entonces qué es?

Computación: psicología evolutiva

Al menos por el momento, aceptemos que el cerebro-mente es *algún tipo* de dispositivo computacional. ¿Es un dispositivo libre de contenidos o tiene procesos algorítmicos sesgados en términos de procesamiento (es decir, lo que selecciona para su procesamiento y la forma en que lo procesa)? La psicología evolutiva (PE) tiene mucho que decir al respecto.

Módulos múltiples

La psicología evolutiva pretende comprender la estructura de la mente humana: en particular el contenido y forma de procesamiento moldeados por la selección (natural y sexual) darwinista. Supone que el cerebro-mente está compuesto de una serie de módulos (o “programas”) tipo Fodor de procesamiento de información para la resolución de problemas que enfrentaron nuestros ancestros. Estos módulos están compuestos por un gran número de sistemas expertos específicos del dominio que contienen: procedimientos inferenciales, reglas reguladoras, prioridades motivacionales, definiciones de metas, suposiciones que representan conocimientos, y ponderaciones reguladoras de estructura y valor específicas a un dominio de problemas evolucionados. Estos programas tienen una evidente ventaja en términos de velocidad y precisión de respuesta (véase Carruthers y Chamberlain, 2000). Así, “cerebro” y “mente” son términos alternativos para referirse al mismo sistema; la mente es lo que el cerebro hace, descrito en términos computacionales (Cosmides y Tooby, 1987; Pinker, 1997). A lo largo de la evolución, fueron las propiedades *computacionales* de los circuitos neuronales alternativos y su capacidad relativa para resolver tareas adaptativas de procesamiento de información las que dieron lugar a que se seleccionaran ciertos circuitos neuronales y se descartaran otros. Así, “computación” es lo que el cerebro hace para resolver problemas adaptativos; no se refiere al contenido de la mente. En este sentido, todos los aspectos de la mente son computacionales: tanto los procesos “cognoscitivos” (p. ej., lenguaje), como los “emocionales”.

Durante las últimas dos décadas, muchos investigadores cognoscitivos han encontrado evidencia que sustenta la existencia de una diversa colección de sistemas inferenciales, incluyendo especializaciones para el razonamiento acerca de los objetos, la causalidad física, números, lenguaje, el mundo biológico, las creencias y motivaciones de otros individuos y las interacciones sociales (véase Barkow, Cosmides y Tooby, 1992).

Razonamiento social computacional

Según Cosmides (1989; Cosmides y Tooby, 1989, 1992), los seres humanos tienen dos efectos principales unos sobre otros: pueden ayudarse (otorgar beneficios) o lastimarse (infligir costos). Es importante destacar que la conducta social es condicional: es necesaria la reciprocidad —si usted espera que yo lo ayude, usted tendrá que ayudarme a mí. (Muchas familias participan en el juego anual de la reciprocidad de quién y quién no mandó tarjetas de Navidad; ¡si no cree en el principio de la reciprocidad, deje de mandar tarjetas, regalos, etc., y vea cuántos recibe a cambio!)

Desde una perspectiva evolutiva, uno de los retos de la computación es monitorear y calcular el valor condicional de la conducta social. Consideremos el intercambio social que está implicado en la cooperación, el altruismo recíproco o la reciprocación (para una revisión, véase Cosmides y Tooby, 1992; discutido en el capítulo 2). El toma y daca involucrados en el intercambio social son procesos complejos que implican la construcción de hipótesis en torno a la estructura del intercambio. Se piensa que el intercambio social

no pudo haber evolucionado a menos de que existiera la maquinaria cognoscitiva para detectar a los individuos que hacen trampa (p. ej., Axelrod, 1984; Axelrod y Hamilton, 1981; Boyd, 1988; Trivers, 1971; Williams, 1966). En este contexto, un tramposo es un individuo que acepta un beneficio sin satisfacer los requisitos sobre los cuales estaba contingente la provisión de dicho beneficio. Ahora, exploremos el detector de tramposos en más detalle; después revisaremos la evidencia experimental de su existencia.

Detección de tramposos

El capítulo 2 presentó un resumen de la evolución del altruismo recíproco y de la cooperación en los animales sociales. Estas formas de conducta social eran menos fáciles de comprender que la selección por parentesco, que se basa de manera directa en el parentesco genético. Sin embargo, ahora existen modelos evolutivos que explican la amplia cooperación observada entre individuos no genéticamente emparentados; la mayor parte de nuestra vida social sería imposible sin este tipo de cooperación. Ahora bien, sencillamente ser “buenos” con los demás —por más admirable que esto sería en un sentido idealista— no conduciría a la evolución de la cooperación: tan sólo imaginar a los tramposos sacando provecho de esta “bondad” es suficiente para mostrar que la estrategia de hacer trampa rápidamente se volvería dominante (una forma de psicopatía desenfrenada). A fin de contrarrestar esta posibilidad, los individuos cooperadores necesitan llevar cuentas de la conducta social: del toma y daca de recursos. Este monitoreo social no es tarea fácil; es un complicado problema computacional.

La psicología evolutiva ha tenido éxito en dar cuenta de la evolución de los “detectores de trampas”; es decir, procedimientos computacionales dedicados al monitoreo de acciones egoístas y desinteresadas de otras personas. El detector de tramposos se extiende a todas las relaciones sociales.

Tarea de selección de Wason

La idea de que los seres humanos hemos evolucionado un procedimiento computacional específico para la detección de trampas es fascinante y, aunque las teorías de la evolución de la conducta social parecerían demandarlo, ¿existe evidencia de su existencia?

La tarea de selección de Wason (Wason, 1966; Wason y Johnson-Laird, 1972) es una medición estándar del razonamiento lógico en la psicología cognoscitiva. En esta tarea, se les pide a los participantes experimentales que busquen violaciones a la regla condicional de la forma de *Si P, entonces Q*.

Considere la tarea de selección de Wason que se presenta en la figura 18.1. Imagine que parte de su nuevo empleo para el alcalde de Londres fuera estudiar los datos demográficos del sistema de transporte. Usted lee un informe acerca de los hábitos de los residentes de Londres que dice:

Si una persona visita la Torre de Londres, esa persona tomará el metro (tren subterráneo).

Hay cuatro tarjetas que muestran información (potencial) acerca de cuatro residentes de Londres (cada tarjeta representa a una persona). Un lado de la tarjeta dice el sitio a



FIGURA 18.1

Tarea de selección de Wason.

donde fue la persona y el otro lado indica la manera en que llegó allí. Su tarea es indicar cuál(es) tarjeta(s) debe voltear necesariamente para ver si alguna de las personas violó la regla antes indicada. Sin ver la respuesta que aparece adelante, decida cuál(es) tarjeta(s) debe voltear.

¿Ha tomado su decisión? Ahora bien, desde un punto de vista puramente lógico, la regla se ha violado siempre que alguien vaya a la Torre de Londres sin haber tomado el metro/tren subterráneo. De aquí que la respuesta lógicamente correcta sea voltear la tarjeta de la Torre de Londres (para ver si la persona tomó el metro/tren subterráneo) y la tarjeta del Camión (para ver si la persona que tomó el camión fue a la Torre de Londres). De manera más general, para una regla en la forma de *Si P, entonces Q*, uno debería de voltear las tarjetas que representan los valores de *P* y de *no Q*. Pues bien, ¿cuál fue su respuesta?

No se sienta demasiado desilusionado si no tomó esta decisión lógica: está en buena compañía. Muchas personas confrontadas con esta tarea no toman la decisión lógicamente correcta. De hecho, menos del 25 por ciento de los participantes hacen la elección correcta de manera espontánea; e incluso un entrenamiento formal en razonamiento lógico hace poco para mejorar el desempeño en tareas de este tipo (p. ej., Cheng *et al.*, 1986; Wason y Johnson-Laird, 1972) Pero, ¿por qué es que la gente tiende a hacer una elección errónea (desde un punto de vista lógico)? Dicho de otra manera, si el cerebro es un dispositivo computacional para propósitos generales, sensible a las reglas matemáticas, ¿por qué fracasa en esta tarea? Este “fracaso” de razonamiento lógico sugiere la operación de algoritmos que utilizan conocimientos preexistentes. De hecho, existe una amplia literatura que muestra que las personas no son muy buenas para detectar violaciones lógicas de reglas si-entonces en las tareas de selección de Wason, *incluso cuando estas reglas lidian con contenidos familiares tomados de la vida cotidiana* (p. ej., Manktelow y Evans, 1979; Wason, 1983).

La tarea de selección de Wason ha resultado ser una herramienta atractiva para el estudio del intercambio social porque: *a)* somete a prueba el razonamiento acerca de reglas condicionales; *b)* la estructura de la tarea permanece constante aun cuando se cambia el contenido; *c)* los efectos del contenido se obtienen fácilmente; y *d)* hay un cuerpo existente de evidencia contra el cual se puede comparar el desempeño con nuevos dominios de contenido.

Sin embargo, esta tarea se puede modificar para demostrar precisamente lo *buenas* que son las personas en el razonamiento de situaciones que involucran el hacer trampa (Cosmides, 1989; Cosmides y Tooby, 1989, 1992). Éste es un resultado sorprendente y contrario a las expectativas lógicas: implica fuertemente que los sesgos que las personas muestran en sus procesos cognoscitivos (por ejemplo, en el caso del razonamiento condicional) reflejan disposiciones integradas que no son el resultado de un algoritmo computacional puramente lógico.

Intentemos esta tarea de nuevo, pero en esta ocasión dentro de un dominio de trampa (recuerde que la estructura puramente lógica de la tarea permanece inmodificada). En nuestro nuevo dominio, uno tiene derecho a un beneficio sólo si se ha llevado a cabo un requisito (en la forma general: “si toma el beneficio B, entonces debe satisfacer el requisito R”). Por ejemplo:

Si quiere comer el pastel, primero debe ordenar su recámara.

Hacer trampa sería aceptar el beneficio (es decir, comer el pastel) especificado sin satisfacer la condición (es decir, ordenar la recámara). Véase la figura 18.2.

Aquí, la respuesta correcta “salta a la vista”: las personas voltean las tarjetas de “Pastel comido” y de “Recámara desordenada”. Voltear las otras dos tarjetas no nos ayudaría

**FIGURA 18.2**

Tarea de selección de Wasson.

a saber si la regla se hubiera violado. De hecho, cuando se les pide que identifiquen violaciones a un contrato social, la respuesta (adaptativamente) correcta es inmediatamente evidente para la mayoría de los participantes (65-80 por ciento).

En todas partes en las que se ha llevado a cabo la prueba (en muchos países distintos), las personas no tratan los problemas de intercambio social como equivalentes a otros tipos de problemas de razonamiento. Parece que, al resolver esta tarea, las personas están utilizando “primitivos representacionales” (p. ej., “beneficio”, “costo”, “obligación”, “merecimiento”, “deliberación” y “agente”). La conclusión de estas investigaciones es que los procedimientos computacionales activados por el intercambio social no implican el razonamiento lógico sino que monitorean las opciones que escogen los tramposos. En relación con algunas formas de psicopatología, es interesante especular que el detector de tramposos presente una hiperactividad, conduciendo a diversas formas de estados delirantes y paranoides (p. ej., celotipia; véase el capítulo 16).



¿La psicología evolutiva ha promovido nuestra comprensión de la naturaleza computacional del cerebro-mente?

El contagio computacional de la máquina de memes

El capítulo 2 esbozó el concepto del “meme” como unidad del sistema de autorreplicación de la cognición (el estudio de este sistema se denomina “memética”). Es interesante reflexionar acerca de la memética en el contexto del grado del contenido integrado (o del sesgo hacia la adquisición de tal contenido) de la computación. Blackmore (1999) desarrolló la idea del meme primero postulada por Dawkins (1976) quien afirmaba que era la unidad de transmisión cultural. Aunque deberíamos reconocer que el concepto del meme aún sigue siendo novedoso y polémico, sí proporciona cierto esclarecimiento acerca del tipo de mecanismos que parecen representar un papel importante en nuestros procesos computacionales.

El meme es una unidad de imitación y replicación; de manera equivalente a la selección natural (genética) de Darwin, la replicación de los memes se lleva a cabo mediante una “selección memética”.⁴ La cognición prefiere a ciertos memes (p. ej., ideas) por encima de otros; es decir, algunos memes son más “aptos” que otros (en un sentido darwinista, pero no genético). Un ejemplo evidente de un meme es el contenido de amor (o pérdida del mismo) que aparece en diversos tipos de entretenimiento: nuestras mentes parecen estar en particular sintonía con estos estímulos y “no podemos quitárnoslos de la cabeza”. Son un poco como los virus, brincando de cerebro-mente a cerebro-mente, y una vez que ingresan, infectan a todo el sistema. La memética proporciona una manera de pensar acerca de la transmisión cultural: de la forma en que las ideas pasan de un individuo al siguiente para, finalmente, formar una comunidad de ideas compartidas.

En principio, los memes podrían ser entidades autorreplicantes, no limitadas genéticamente, con la sencilla instrucción CÓPIAME; ésta es la perspectiva que sostienen Dawkins y Blackmore (afirman que no existe razón alguna por la que el éxito de un meme tenga cualquier tipo de conexión con el éxito genético). Es posible que esta posición se pueda justificar cuando aparecen dos memes rivales que son indiferentes al éxito



PREGÚNTASE

¿Cuáles son las semejanzas y diferencias entre la evolución genética y la evolución memética?

genético; pero en cuanto surge la competencia se esperaría que el éxito de la transmisión de los memes se vería fuertemente influida por las funciones adaptativas. Por ejemplo, considere los dos memes bíblicos: *a*) “ojo por ojo y diente por diente”; y *b*) “pon la otra mejilla”. ¿Tienen la misma oportunidad de propagarse estos memes opuestos en la mayoría de las sociedades?

Lo que sea que uno piense acerca de los memes —muchos investigadores consideran que es un concepto problemático— debemos enfrentarnos al problema que aborda la memética: ¿cómo es que se adquieren las ideas, pensamientos, etc., y cómo es que se transmiten a lo largo de una comunidad? La memética representa otro desafío a la idea de que el cerebro-mente es un dispositivo computacional algorítmico libre de contenidos.

Conciencia: una perspectiva general

A menudo se dice que la conciencia es el último misterio restante en la ciencia: es un fenómeno tan enigmático que tanto científicos como no científicos tienen problemas para saber cómo *pensar* acerca de él. La presente sección examina este misterio desde la perspectiva de la psicología biológica: es decir, desde el punto de vista evolutivo del cerebro-mente. Esta discusión expondrá argumentos poderosos a favor del potencial del enfoque biológico para proporcionar discernimientos significativos en cuanto a la naturaleza de la conciencia. Ésta no es una explicación imparcial; más bien, está dirigida a hacer que surjan algunas cuestiones importantes y a señalar a las maneras de pensar acerca de dichas cuestiones dentro de una perspectiva biológica. Si la presente sección tiene éxito, debería alentar a que piense de manera crítica, a que desafíe las conclusiones a las que se han llegado y a que salga a aprender más acerca de este tema fascinante.

En este momento es importante hacer una distinción fundamental. Los *procesos* involucrados en la conciencia no representan un problema real cuando se trata de las funciones ejecutadas (atención selectiva, selección de información sobresaliente, etc.): todas éstas se pueden atender por medio de las herramientas convencionales de la “ciencia normal”. El verdadero problema surge cuando se toma en cuenta la “sensación pura” de la conciencia: es decir, sus cualidades experienciales; esto no se aborda con facilidad por medio de los enfoques científicos normales. La manera en que el cerebro genera esta experiencia se considera el “problema difícil” de la conciencia (Chalmers, 1995, 1996).

Nuestra discusión acerca de esta fascinante área de la psicología debe, por necesidad, ser breve. No obstante, se presentan muchos de los problemas pertinentes para la psicología biológica y se ofrecen algunas explicaciones biológicas tentativas. Si esta discusión despierta su interés por un mayor estudio y lo conduce a la conclusión de que las respuestas biológicas son, en principio, posibles, la presente sección habrá servido su propósito. En términos de lecturas adicionales, Velmans (2000) ofrece una explicación detallada y lúcida de los problemas abordados por los estudios de la conciencia y de las muchas tradiciones filosóficas que han intentado resolver dichos problemas; Cotterill (1998) proporciona una exploración estimulante de las muchas cuestiones conceptuales y neurocientíficas; y Blackmore (2003) presenta una revisión extremadamente asequible y animada de la totalidad del campo.

El redescubrimiento de la conciencia

Hasta la década de 1990, cuando aparecieron un número de artículos y libros influyentes (p. ej., Crick, 1994; Dennett, 1991), los científicos le prestaban muy poca atención a la conciencia. Antes de esto, hablar de la “conciencia” se consideraba científicamente ingenuo, inapropiado o peor: la actividad de una mente confusa. Un momento decisi-

vo importante fue la publicación del tomo editado de Blakemore y Greenfield (1987), *Mindwaves* (Ondas mentales), que sigue siendo una lectura indispensable. No obstante, antes del apogeo del conductismo, la conciencia se consideraba como tema central de la psicología, como lo demostró William James en su obra *Principios de psicología* (1890). A pesar de este reciente resurgimiento de atención, la mayoría de los psicólogos no tiene un serio interés experimental en los estudios de la conciencia. Como lo señalaron Crick y Koch (1998), es frecuente que los científicos consideren que la conciencia: *a*) es un problema filosófico que, por tanto, es más bien tarea de los filósofos, o *b*) si se considera como problema científico, es demasiado prematuro como para estudiarlo.

Sin embargo, esta situación está cambiando, alentada, en parte, por la amplia disponibilidad de tecnología (p. ej., neuroimagenología), así como por la adopción de un optimista enfoque materialista que afirma que, sea lo que *sea* y para lo que *sirva* la conciencia, es el producto del cerebro y, por ende, debe comprenderse en términos de neurociencia. Este “optimismo” de la neurociencia se ve encarnado en el enfoque de los “correlatos neuronales de la conciencia”.

Correlatos neuronales de la conciencia

Un enfoque para comprender la conciencia es investigar los “correlatos neuronales de la conciencia” (CNC; Crick, 1994; Crick y Koch, 1995, 1998, 2003; para un resumen, Koch, 2004), que implica la identificación de patrones específicos de actividad cerebral que se correlacionan con experiencias conscientes particulares. Una ventaja (o, según algunos autores, desventaja) de este enfoque general es que evita algunos de los misterios difíciles de tratar, en particular la manera en que los procesos cerebrales generan la conciencia activa: sencillamente *lo hacen*. Por tanto, la búsqueda de los correlatos neuronales de la conciencia es empírica y, de inicio, neutral con respecto a cuestiones de causalidad; es un enfoque pragmático sin debates filosóficos inquietantes que hacen perder el tiempo. Según Crick y Koch (1998, p. 7),

Pensamos que la mayoría de los aspectos filosóficos del problema deberían dejarse de lado por el presente, y que éste es el momento para emprender el ataque científico. Podemos afirmar sin reservas la primera pregunta a la que debe responder la neurociencia: es probable que en cualquier momento algunos procesos neuronales activos dentro de su cabeza se correlacionen con la conciencia mientras que otros no lo hacen; *¿cuál es la diferencia entre ellos?* En especial, *¿existen neuronas de algún tipo neuronal específico que estén involucradas?* *¿Qué hay de especial (si es que lo hay) acerca de sus conexiones?* *¿Y qué tiene de especial (si es que lo tiene) su forma de descarga?* Con frecuencia, se hace referencia al correlato neuronal de la conciencia como CNC. Siempre que se presente alguna información en el CNC, se representa en la conciencia.

Crick y Koch (1995) propusieron que la función esencial de la conciencia es producir la mejor interpretación actual de la escena visual en una forma que nos proporcione información utilizable para el proceso de planeación del cerebro. Crick y Koch se enfocaron en la conciencia visual porque es la más fácil de estudiar, se pueden llevar a cabo experimentos con los seres humanos, son posibles las comparaciones entre especies y es mucho lo que ya se sabe acerca de este sistema sensorial. La neuroimagenología es la manera evidente de explorar los correlatos neuronales de la conciencia. Sin embargo, se han llevado a cabo pocos estudios como para arrojar cualquier patrón consistente de hallazgos; sin duda, este hueco en la literatura se llenará cada vez más en los años por venir.

Uno de los problemas principales con este enfoque es precisamente que los correlatos neuronales de la conciencia son sólo eso: *correlatos*. La correlación (por lo general) no



PREGÚNTESE

¿El enfoque de los “correlatos neurales de la conciencia” es un buen sitio para iniciar una investigación científica de la conciencia?

implica causalidad, y es esta pregunta de la causalidad la que es de mayor interés (para una discusión acerca de las diferencias entre correlación, causalidad e identidad, véase Velmans, 2000, 2002a). Pero, si se hubiesen de identificar los correlatos neuronales, esto permitiría que se formularan y sometieran a prueba hipótesis causales; primero, la ciencia describe las regularidades (correlaciones) y sólo entonces trata de explicar el patrón de correlaciones (causalidad). En principio, la conciencia no difiere en este respecto.

Definición de los problemas de la conciencia

Antes de que se pueda lograr gran progreso en cuanto a la comprensión biológica de la conciencia, se deben esbozar los problemas principales que debe de atender *cualquier* teoría viable acerca de este misterioso fenómeno.⁵ Estos problemas se dividen en: a) “problemas fáciles” y b) “problemas difíciles”, de David Chalmers (1995, 1996). Los “problemas fáciles” son aquellos en los que, al menos, se puede pensar sin confundirse aún más y de abordar por medio de las herramientas habituales de la ciencia normal; un “problema difícil” principal es la manera en que el cerebro genera la conciencia experiencial: esto en sí ocasiona problemas en cuanto a cómo pensarlo, ni qué hablar de tratar de explicarlo en términos científicos convencionales.

El problema fenoménico

El primer problema tiene que ver con lo que es estar consciente. Yo sé lo que es *mi* conciencia, pero no puedo saber cómo es *su* conciencia y, *en principio*, no parece haber manera de que yo lo sepa. Sin embargo, sería posible que estuviésemos de acuerdo en cuanto a que nuestros estados de conciencia son similares por medio de un intercambio de información y la comprobación de hipótesis basadas en estos presuntos estados comunes. Pero no hay forma de que yo o usted, o cualquier otra persona, verdaderamente sepamos si alguien más está consciente de la misma manera en que lo estamos nosotros; la intersubjetividad puede *sugerirnos* que estamos activamente conscientes de la misma manera, pero ¿cómo podríamos llegar a saberlo de cierto?

Zombis

Los zombis existen en las películas de bajo presupuesto de Hollywood pero, ¿existen en la realidad? En este contexto, el término “zombi” es una invención filosófica que pretende incluir la posibilidad de que haya otras personas que actúan exactamente igual que nosotros (estoy suponiendo que usted no es un zombi), pero que carecen de una experiencia subjetiva (“qualia”; plural de “quale” —colores, sonidos, olores, dolor, etc.—). Nuestras teorías acerca de la conciencia son tan deficientes —si podemos agraciarse a nuestra ignorancia con la palabra “teoría”— que no es posible saber si los zombis pudieran existir.

Éste es un problema importante por la siguiente razón: se necesita una mejor teoría que dé cuenta del papel esencial de los qualia; y por medio de esta teoría sería posible hipotetizar acerca de lo que se puede y no se puede hacer en su ausencia. Esto revelaría las maneras en que los zombis serían (o no serían) deficientes. Es en esta coyuntura esencial que se vería expuesta la función de la conciencia.

El problema de lo objetivo vs. lo subjetivo

Velmans (2000) señala que existen dos perspectivas distintas acerca de la conciencia. La primera es nuestra experiencia subjetiva, a la que sólo tiene acceso el individuo: ésta es la “perspectiva en primera persona” “subjetiva”; la segunda es la examinación “objetiva” de los procesos cerebrales, la conducta, etc., desde la “perspectiva en tercera persona”.

Ambas perspectivas son muy diferentes y dan lugar a tipos de información completamente distintos. Es importante señalar que, aunque pudieran considerarse compatibles, su contenido respectivo de información no es intercambiable. Por ejemplo, usted podría saber todo lo que se puede saber acerca de mis procesos cerebrales, pero de todos modos no podría experimentar mis estados de conciencia; Velmans (2002*b*) llama a esta situación un “monismo ontológico en combinación con un dualismo epistemológico”; es decir, hay sólo una cosa que saber (el “cerebro-mente” mono) pero dos (dual) maneras de conocerlo.

Los problemas interconectados anteriores representan las dificultades en la integración de la información proveniente de las distintas perspectivas; en sí no implican nada acerca de la relación causal entre el cerebro y la conciencia; sólo nos dificultan la comprensión de estos procesos causales.

El mundo físico es un problema “causalmente cerrado”

Otro problema que se dice plaga a la conciencia es el “cierre causal” del mundo físico; el mismísimo Sir Karl Popper (1977; también véase Popper y Eccles, 1977) considera que este problema es de importancia decisiva. Suponiendo que existen eventos de la “mente”, que son subjetivos, y que son distintos de los eventos del “cerebro” (físicos), que son objetivos, entonces debe existir un acuerdo general en cuanto a que los eventos subjetivos no pueden influir en los eventos objetivos. Esto ha conducido a Popper —uno de los filósofos más influyentes del siglo pasado— a apoyar una teoría dualista del cerebro-mente. Sin embargo, es posible que este “problema” sea más aparente que real, dado que es una suposición enorme que existan estos dos terrenos. Sólo cuando se respeta esta distinción entre cerebro/objetivo y mente/subjetiva es que surge este problema. Una perspectiva biológica es especialmente útil para cortar este nudo gordiano en particular.

El problema de la adaptación

¿La conciencia tiene alguna función adaptativa? Esto es lo que se podría esperar si se asume que evolucionó a través de una selección darwinista. Es posible que sí haya evolucionado pero que no tenga función alguna; podría ser un subproducto casual de otros procesos cognoscitivos. No obstante, aun si se acepta que tiene alguna función adaptativa, es muy difícil ver por qué estas funciones no podrían llevarse a cabo de manera no consciente. ¿Qué es lo que la conciencia activa trae a la cuestión de la adaptación?

El problema de la vinculación

El problema de la vinculación tiene que ver con la forma en que el cerebro integra las salidas del procesamiento de áreas distintas en una sola experiencia uniforme. Además de esta vinculación espacial, también existe la vinculación temporal. Cuando escuchamos el habla oímos la primera palabra, después la segunda, después la tercera y así sucesivamente, y el significado del habla proviene de la adición de más palabras; pero ésta no es la manera en que experimentamos el habla: las oraciones no parecen empezar como un galimatías que después adquiere significado —lo cual es lo que *debe* suceder en tiempo real— sino que todo parece tener un significado de principio a fin. La manera en que el cerebro logra esta hazaña no se comprende del todo.

El problema con los problemas

Con tantos “problemas” en el área de la conciencia, la perspectiva teórica inicial propia define lo que es y lo que no es problemático. De hecho, en un contexto más amplio, un



PREGÚNTASE

¿Existen algunos problemas en el estudio de la conciencia que sencillamente son demasiado difíciles como para pensar en ellos?

“problema” refleja un hecho percibido que no encaja en el propio marco *teórico*. Los problemas no son problemas en sí mismos —no vienen de la nada— son problemas con *algo*, y ese algo está definido por las suposiciones iniciales y por la estructura de los argumentos propios: por algún sistema teórico (para una discusión más detallada véase Corr y Perkins, 2006).

El “cierre causal del mundo físico” es uno de estos “problemas”. Si el problema del cerebro-mente se discute en términos de lo objetivo *vs.* lo subjetivo, entonces realmente es un problema concebir la forma en que las cosas mentales subjetivas pueden influir en las cosas físicas objetivas. Una vez que las cosas objetivas y subjetivas se ven como diferentes aspectos del mismo proceso cerebral, entonces es posible que las cosas llamadas “subjetivas” puedan influir en las cosas “objetivas”. De esta manera es posible encontrar una forma para que la conciencia tenga una influencia causal; más precisamente, que los procesos cerebrales que subyacen lo que se experimenta como conciencia tengan una influencia causal cerebro-cerebro.

La demora de la experiencia consciente

La presente sección discute un conjunto de hallazgos experimentales que tienen implicaciones esenciales para cualquier teoría funcional de la conciencia. Desde la década de 1960, Benjamin Libet (1985) ha llevado a cabo una serie de experimentos que parecen mostrar que se requiere de cerca de 500 ms de actividad cerebral para que suceda la conciencia: ésta es la “demora” de la experiencia consciente.

Libet ha realizado una variedad de experimentos. En algunos, se estimuló directamente la corteza sensorial de pacientes despiertos (Libet, 1982) —estos pacientes se estaban sometiendo a neurocirugía, durante la cual el cirujano estimula partes del cerebro para localizar sus funciones—. En una serie de estudios se estimuló la corteza somatosensorial con trenes de pulsos; tal estimulación conduce a una percepción sensorial (p. ej., ser tocado; véase el capítulo 3). Lo que resultaba fascinante de estos estudios era el hallazgo de que parecía necesitarse un periodo de “adecuación neuronal”, que implicaba 50 ms de estimulación continua, antes de que se experimentara la conciencia.

Se llevó a cabo un número de distintos tipos de experimentos para comprobar si, de hecho, la conciencia activa presenta una demora de 500 ms después de la estimulación sensorial inicial. En uno de estos experimentos, Libet estimuló la piel y más adelante, entre 200 y 500 ms después, estimuló la corteza somatosensorial. Si la estimulación de la piel requiere de 500 ms para generar una conciencia, entonces estimular la corteza 200 ms después debería eliminar la experiencia consciente del tacto. Esto es lo que se encontró, dando apoyo a la idea de que se requiere de un periodo de adecuación neuronal para que aparezca la conciencia.

El problema con estos hallazgos para cualquier teoría adaptativa de la conciencia es que, mucho antes de los 50 ms, ya se han iniciado las acciones motoras (p. ej., el quitar la mano de una estufa caliente sucede antes de la conciencia de haber tocado la estufa). En este caso específico, quitar la mano es involuntario y no se encuentra bajo el control de procesos conscientes. No obstante, los eventos no se experimentan como si hubiesen sucedido hace 500 ms: la conciencia parece referirse a lo que está sucediendo *en este momento*. Libet sugiere que la experiencia consciente de un estímulo se “remite hacia atrás en el tiempo” una vez lograda la adecuación neuronal para hacer *parecer* que no ha ocurrido ninguna demora. Existen muchas críticas a los experimentos de Libet, así como a su interpretación de los datos (p. ej., Libet, 2003; Zhu, 2003; véase Blackmore, 2003), pero los hallazgos básicos de la demora de la conciencia activa parecen sólidos.

En cuanto a los actos de voluntad, en experimentos posteriores, Libet exploró la sincronización absoluta utilizando intenciones conscientes. De manera breve, el experimento típico requería que los participantes especificaran el instante en que experimentarían el deseo de llevar a cabo una acción “voluntaria” (p. ej., la simple flexión de un dedo); es decir, el instante en que estuvieran activamente conscientes de este deseo de actuar. A fin de registrar este momento, los participantes recordaban la posición de un punto giratorio sobre un osciloscopio de rayos catódicos que daba vueltas alrededor de la periferia de la pantalla como el segundero de un reloj. Durante este tiempo, el “potencial de disposición” se registraba mediante EEG. Este procedimiento le permitió a Libet calcular el tiempo en el que el participante pensaba que había decidido y comparar este momento con la sincronización de eventos dentro de su cerebro. Encontró evidencia de que estas “decisiones conscientes” se retrasaban entre 350 y 400 ms después del inicio de los “potenciales de disposición” registrados por medio de los electrodos en el cuero cabelludo; de nuevo, el deseo consciente se presentaba largo tiempo *después* de que el cerebro empezaba a iniciar la acción.

Lo que es importante para nosotros es el enigmático hallazgo de que la experiencia consciente tarda tanto tiempo después de la estimulación inicial y, con frecuencia, mucho después que las acciones motoras.⁶ Debido a lo anterior, cualquier teoría de la conciencia necesita tomar en cuenta estos hallazgos. Como lo señaló Gray (2004, p. 23),

El escándalo de los hallazgos de Libet es que muestran *que la conciencia activa de la voluntad es ilusoria*.

Velmans (1991) realizó una amplia reseña de la literatura para mostrar que la conciencia activa viene después de la realización de tareas en una amplia variedad de dominios: análisis de entradas sensoriales; análisis del contenido emocional de las entradas; análisis fonológicos y semánticos del habla escuchada; preparación fonológica y semántica de las propias palabras y oraciones habladas; aprendizaje; formación de la memoria; elección y preparación de actos voluntarios; y planeación y ejecución de movimientos. La demora de la conciencia es un problema real; pero, como se discute adelante, es posible que ofrezca la llave que abre algunos de los misterios de la conciencia. Desde un punto de vista fisicalista, todos los eventos de la mente (p. ej., pensamiento y conciencia) deben estar *ocasionados* por un proceso físico en el cerebro que haya *antecedido* la conciencia activa de estos eventos; difícilmente podría ser de otra manera.

Antes de proseguir, se debería señalar una cosa acerca de estos enfoques de la conciencia: el uso de métodos experimentales (p. ej., EEG), permite que las preguntas de investigación se contesten de una manera que sencillamente no está abierta a un debate filosófico (es decir, verbal). Como lo muestran estos resultados, el enfoque experimental puede revelar hallazgos que van en contra de la opinión ortodoxa. Por tanto, en ausencia de una sustentación experimental, es posible que sea prudente permanecer agnósticos en cuanto a la validez y relevancia de las conclusiones filosóficas.



¿Cuál podría ser la razón posible por la que la conciencia activa se “remita hacia atrás en el tiempo”?

Trastornos neuropsicológicos

Parte de la mejor evidencia que relaciona la conciencia activa con el procesamiento cerebral proviene de la neuropsicología clínica: de los efectos psicológicos de diversas formas de daño cerebral (véase el capítulo 8). En especial, los estudios de caso que muestran una disociación entre el desempeño y la conciencia activa son particularmente informativos.

Como lo señaló Weiskrantz (1997), en cada clase principal de defecto en la que los pacientes parecen perder alguna capacidad cognoscitiva particular, se pueden encontrar

ejemplos de capacidades preservadas de las cuales el paciente no está consciente; este rango se extiende de la percepción al significado y el lenguaje, con varios diferentes subtipos dentro de cada una de estas categorías. De hecho, el daño cerebral tiene un amplio espectro, desde trastornos globales y graves hasta trastornos leves y selectivos (p. ej., no poder recordar nombres). A menudo, estos últimos trastornos no son evidentes para los observadores no entrenados y es posible ajustarse a ellos a través de cambios en hábitos/rutinas de la vida diaria.

Desempeño sin conciencia

En algunos casos, el paciente no está consciente de que su capacidad permanece; en otros, el paciente no tiene conciencia alguna de los eventos que puede detectar y discriminar. Hay pacientes amnésicos que aprenden y retienen información, pero que no tienen memoria “consciente”; algunos pacientes no experimentan el recuerdo de un evento más allá de uno o dos minutos. En el caso del “tacto ciego” (también conocido como “entumecimiento sensorial”; Weiskrantz, 1997) los pacientes pueden localizar la posición de un estímulo táctil sobre un brazo que ha perdido el sentido (consciente) del tacto (es decir, las qualia asociadas). En la prosopagnosia se presenta una pérdida específica de memoria para las caras familiares, pero el paciente puede demostrar a través de medios indirectos que esta información se ha retenido. En la negligencia unilateral, se puede procesar la información del lado izquierdo del espacio visual aun cuando el paciente no sólo niega que no puede verla sino que la ignora conductualmente. El paciente que ha perdido la capacidad para comprender el lenguaje puede, aún así, demostrar a través de pruebas de tiempo de reacción que tiene una capacidad intacta para procesar la información tanto semántica como sintáctica de la que permanece falto de conciencia y que no puede utilizar en su discurso. Un padecimiento complementario, la “anosognosia”, en la que el paciente niega la existencia de una deficiencia tal como ceguera cortical o hemiplejía, también resulta fascinante en relación a la conciencia.

Visión ciega

La visión ciega (Weiskrantz, 1986, 1997, 2003) es un desconcertante padecimiento neuropsicológico que consiste en un trastorno de la conciencia de la vista aun cuando se conserva el desempeño visual (véase el capítulo 5). Por ejemplo, un accidente vascular (p. ej., rotura de un vaso sanguíneo) puede destruir parte de la corteza visual, creando un *escotoma* o “punto ciego”; es decir, un amplio hueco en la experiencia visual del mundo del lado opuesto al daño. Tales pacientes afirman no “ver” los estímulos visuales, pero cuando se les pide que lleven a cabo una tarea de desempeño muestran una discriminación a los estímulos a un nivel por encima del azar; en otras palabras, están procesando los estímulos visuales, pero esta sensación no ingresa a la conciencia activa.



PREGÚNTESE

¿Qué es lo que revelan los padecimientos neuropsicológicos acerca de la aparente unidad de la experiencia consciente?

Estados normales de ceguera, falta de atención y amnesia

No es necesario ir a una clínica neuropsicológica para observar las aberraciones de la conciencia; éstas se pueden encontrar en el estudio de la conducta normal. La naturaleza altamente selectiva de la conciencia se demuestra en tres tipos de experimentos: *a) ceguera al cambio*, *b) ceguera por falta de atención* y *c) amnesia por falta de atención*.

Ceguera al cambio

Los experimentos de ceguera al cambio muestran cómo nuestra experiencia de una escena visual aparentemente inalterada puede ser errónea. Observe las dos imágenes de la figura 18.3. ¿Nota la diferencia? Pero ahora considere el siguiente experimento: se le pide que observe la imagen a mano izquierda y después, *en el momento exacto* en que usted mueve sus ojos (lo que ocurre varias veces por segundo; es decir, sacadas) se cambia la imagen por la que aparece a la derecha. ¿Ahora podría detectar las diferencias con tanta claridad? La respuesta es “No”. Este efecto puede observarse incluso con cambios importantes de la escena visual (p. ej., la ropa usada por alguien que está hablando con usted). Cuando nuestros ojos están fijos (es decir, estacionarios), los cambios en la escena visual se notan sin dificultad (p. ej., los detectores de movimiento identifican el mismo y enfocan su atención en la localización); pero, cuando el cambio ocurre durante un movimiento ocular o un parpadeo, se presenta la “ceguera al cambio”. En otras palabras, durante las sacadas ocurre una ceguera de la escena visual, pero no experimentamos al mundo visual como una serie de escenas discretas interpuestas con momentos ciegos: las percepciones visuales son interrumpidas y continuas. (Para un artículo y demostraciones visuales de la ceguera al cambio en línea acuda a: <http://nivea.psych.univ-paris5.fr/>.)

La ceguera al cambio se observa mediante el uso de una variedad de métodos, por ejemplo: cambiar imágenes durante una sacada, medida por equipo de rastreo ocular; presentación de breves destellos grises entre imágenes para producir fluctuaciones en la imagen.

La ceguera al cambio se podría deber a que las sacadas eliminen la imagen anterior o a una falta de atención a partes específicas del arreglo visual. Rensink, O’Regan y Clark (1997) sometieron a prueba estas dos posturas teóricas. Encontraron que cuando se realizaban cambios en áreas de interés central, se necesitaba un promedio de 7 alteraciones para que los participantes notaran los cambios; pero cuando los cambios se llevaban a cabo en áreas de bajo interés, se necesitaba un promedio de 17 cambios. Para un estudio neuroimagenológico de ceguera al cambio y conciencia, véase Beck y colaboradores (2001).



FIGURA 18.3

Imágenes de ceguera al cambio. Las siguientes dos imágenes, que muestran a la doctora Susan Blackmore sentada frente a su escritorio, demuestran la ceguera al cambio: si se presentara una de las imágenes a) y, durante una sacada, se mostrara la imagen b), es altamente probable que no se percibirían las diferencias en la escena: ésta es la ceguera al cambio. (De Blackmore, 2003; fotos cortesía de la Dra. Susan Blackmore.)

La ceguera al cambio implica que la confianza que de manera típica se coloca en la conciencia activa del mundo externo no está justificada. Parece que la percepción es mucho más que sencillamente “ver” el mundo externo de manera pasiva; si esto no fuera cierto ¿por qué es que las grandes discrepancias no se advierten de inmediato? Parece que la mayoría del procesamiento está dirigido a los aspectos sobresalientes de la escena visual —el cambio de una araña a una serpiente se notaría con facilidad— y que cuando se cambian los aspectos menos sobresalientes de una escena simplemente no se advierten.

Este procesamiento selectivo es consistente con la teoría de la atención condicionada de la inhibición latente: los datos experimentales muestran que los estímulos poco importantes de nuestro ambiente reciben progresivamente menos atención con una exposición continua y que se inhiben de manera activa (véanse los capítulos 8 y 16). Por ejemplo, no prestamos atención, o incluso ni siquiera notamos, el tictac del reloj, el zumbido de la computadora, el canto de las aves, etc. En relación con la alteración de la atención selectiva (p. ej., como lo muestran la disrupción de la inhibición latente) en los estados psicóticos (véase el capítulo 16), estas observaciones sugieren una hipótesis novedosa, aún no sometida a prueba: los pacientes esquizofrénicos deberían desempeñarse *mejor* en la detección de cambios en la escena visual: es decir, mostrarían una “conciencia del cambio”. De confirmarse, este hallazgo señalaría una posible *desventaja* de la atención no selectiva, principalmente que prestar atención a tales estímulos es un desperdicio de los recursos de procesamiento y una distracción (potencialmente peligrosa) del procesamiento de estímulos prominentes e importantes.

Ceguera por falta de atención

¿La atención es necesaria para la conciencia o sólo se necesita que los sistemas perceptuales “absorban” lo que está allá afuera en el ambiente visual? Una divertida y sorprendente demostración de la ceguera por falta de atención se puede ver en la película *Gorillas in our Midst* (Gorilas en la media; Simons y Chabris, 1999). En este filme, dos equipos de estudiantes se están arrojando una pelota los unos a los otros y se le pide a una persona que observe a uno de los equipos con sumo cuidado y que cuente el número de veces que atrapan la pelota. Después de la película se le pregunta al observador si notó algo fuera de lugar durante la proyección. La mayoría de los observadores dicen que no. Después se vuelve a mostrar la película y, para la sorpresa de la mayoría de los observadores, ahora advierten lo que no vieron la primera vez: una chica en traje de gorila camina lentamente hasta entrar en cuadro, voltea hacia la cámara, golpea su pecho y después camina hacia el lado opuesto de la escena. ¿Cómo pudo haber ignorado *eso* el observador? La respuesta es que con gran facilidad. Esta película realmente debe verse para creerse.

Amnesia por falta de atención

O’Regan y Noe (2001) discutieron el fenómeno de la “amnesia por falta de atención” primero descrito por Wolfe (1997, 1999; Wolfe, Klempe y Dahlen, 2000). Wolfe, Klempe y Dahlen (2000) emplearon un paradigma de búsqueda visual en el que los participantes buscan un símbolo meta de entre un número de estímulos de distracción (figura 18.4). Se registra el tiempo que les toma buscar cada símbolo meta. La característica novedosa de este paradigma de búsqueda visual es que, en cada ensayo, se repite exactamente el mismo arreglo visual, pero cambia el símbolo meta. Ahora, si una representación interna del mundo externo se construye a lo largo de ensayos sucesivos, se debería esperar que ver el mismo arreglo, que permanece visible entre 5 y 350 repeticiones, daría por

Búsqueda repetida: cinco repeticiones**FIGURA 18.4**

Disposición experimental para la amnesia por falta de atención. En el paradigma de búsqueda repetitiva, el arreglo de búsqueda no cambia en cada ensayo, sólo lo hace el estímulo meta; sin embargo, el tiempo de reacción no se ve facilitado por esta repetición. (De J. M. Wolfe, "Cognitive neuroscience. How do you pay attention?", figura 2, pp. 813-15, de *Nature* 400, 1999. Copyright © 1999 de J. M. Wolfe. Reimpreso con permiso del autor y de Nature.)

resultado una representación interna estable de dicho arreglo. Wolfe, Klempe y Dahlen (2000) encontraron que la eficiencia de la tasa de búsqueda no mejoraba a lo largo de los ensayos, como se esperaría si realmente se construye una representación visual interna del arreglo. En contraste, cuando el arreglo se memoriza (es decir, se construye una representación interna), tales tiempos son más veloces que cuando se presenta de manera visual.

Según la discusión de O'Regan y Noe (2001), estos resultados se pueden interpretar de la siguiente manera. Antes de que la atención se dirija a una región del campo visual, sólo se analizan las características elementales (p. ej., líneas, textura, color); esto se realiza de manera automática a través de módulos de bajo nivel en el sistema visual. Pero una vez que esta atención se ha dirigido hacia una localización espacial específica, las características se combinan para formar una percepción. Más adelante, cuando la atención visual se dirige a una localización diferente, la percepción anterior se "desagrega" y retorna a sus características elementales.

De nuevo, no parecería que la mente humana construye una representación tipo imagen del mundo externo. O'Regan y Noe (2001) interpretan la amnesia por falta de atención como demostración de que el "ver" consiste en "tener rutinas de búsqueda que permiten que se obtenga información del ambiente". Es importante señalar que la percepción es selectiva, constructiva y orientada a la acción. Es evidente que sí debe existir algún tipo de representación puesto que, de lo contrario, la memoria a largo plazo no sería posible ni tampoco lo sería la imaginación; pero esto no implica que *todos* los estímulos, en especial aquellos involucrados en el procesamiento momento a momento, se representen independientemente de su importancia.



¿Cuáles son las implicaciones de los efectos del cambio y de la falta de atención para la aparente unidad de la conciencia?

Procesos "en línea" y "fuera de línea"

En esta sección se discute una distinción de especial importancia en cuanto a los procesos computacionales en la conciencia. Los textos convencionales de psicología siguen contrastando las "teorías del aprendizaje" con las "teorías cognoscitivas"; y este enfoque prosigue las batallas territoriales largamente peladas entre los teóricos de estímulo-respuesta (E-R; por ejemplo, Hull), quienes argumentaban a favor de los lazos automáticos entre estímulos evocadores y respuestas, y los teóricos cognoscitivistas (por ejemplo, Tolman), quienes argumentaban que se requerían estructuras y procesos de conocimiento que intervinieran entre los estímulos y las respuestas (véase MacPhail, 1998). En una reseña de la literatura, Toates (1998) llama nuestra atención al hecho de que ambos procesos se observan en animales humanos y no humanos; y que tomar en cuenta ambos procesos nos puede ayudar a comprender de mejor manera la conducta normal y anormal en general y la conciencia en particular.

Según el modelo de Toates, un estímulo (E) tiene cierta fuerza de tendencia a producir una respuesta (R; antes llamada “fuerza del hábito”); es decir, E tiene un potencial de evocación de respuesta que varía de cero a algún valor máximo (esta fuerza depende de factores innatos y del aprendizaje). En este contexto, la “cognición” se refiere a aquellos procesos que codifican el conocimiento acerca del mundo en una forma que no se liga a respuestas particulares (R). En los casos en que hay incertidumbre, novedad o una falta de coincidencia entre desenlaces esperados y reales, el control conductual cambia de un procesamiento E-R (en línea), que es rápido y general en su análisis, a un procesamiento cognoscitivo (fuera de línea), que es lento y detallado en su análisis. Las circunstancias particulares que dan lugar a las diferentes cargas se muestran en la figura 18.5.

El modelo de Toates nos ayuda a comprender el valor adaptativo de la conciencia. Este modelo afirma que algunas acciones que se pueden organizar a un nivel bajo (en línea) de todos modos se pueden ver afectados por los procesos conscientes (fuera de línea): los procesos conscientes de orden superior pueden modular la fortaleza de las conexiones que controlan la conducta organizada a un nivel relativamente bajo de la jerarquía de control. Por ejemplo, un estado de temor que se procesa de manera consciente puede sensibilizar al sistema defensivo completo efectuando, de esta manera, respuestas automáticas rápidas. De hecho, un proceso de este tipo ya se ha observado en el caso del “sobresalto potenciado por temor” (véanse capítulos 9 y 15): el procesamiento consciente de imágenes emocionalmente cargadas modula el parpadeo por sobresalto ante un estímulo acústico. De este modo, Toates enfatiza las cargas asociadas con los programas motores y la manera en que los procesos cognoscitivos conscientes (fuera de línea) pueden modificar las cargas (es decir, potencial de descarga) de las respuestas en línea. Una de las ventajas de este enfoque es que evita el uso de términos confusos como “objetivo” y “subjetivo”, porque tanto los procesos en línea como los procesos fuera de línea son el producto del cerebro y ambos están compuestos de elementos físicos, objetivos. Así, no nos topamos con el problema del “cierre causal del mundo físico” (véase antes); el problema relacionado del *porqué* (es decir, función), es cuestión distinta.

En el contexto de la percepción visual, Milner y Goodale (1995) hacen referencia a dos corrientes en el procesamiento visual: los sistemas “en línea” y de “visión”. El sistema “en línea” es el sistema de acción, que se puede indexar mediante diversas mediciones de desempeño; es automático y tipo reflejo, y ocurre antes del tiempo que se necesita para lograr una conciencia activa de la acción y de los estímulos evocadores. En apariencia, este sistema utiliza la corriente dorsal de procesamiento (véase el capítulo 7); Milner y Goodale propusieron que en lugar de ser la corriente de “dónde”, como lo sugerían Ungerleider y Mishkin (1982), es la corriente del “cómo”. En contraste, la corriente ventral es mayormente consciente: es la corriente del “qué” y es similar a los procesos

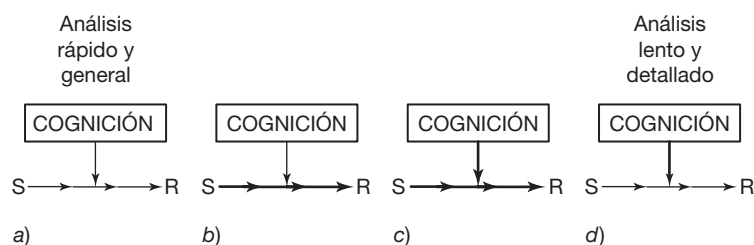


FIGURA 18.5

Modelo de Toates. Diferentes fuerzas de relación entre el estímulo (E) y la respuesta (R) según se indica por las cargas (grosor) de las flechas: a) cargas E-R/cognición equilibradas; b) fuerte carga E-R con baja carga cognoscitiva; c) alta carga E-R con alta carga cognoscitiva; y d) asociación E-R débil con alta carga cognoscitiva.

“fuera de línea” que se discuten en esta sección. Como se discutió antes en el contexto del enfoque de los “correlatos neurales de la conciencia” de Crick, el conocimiento del sistema visual ha representado un papel importante en las teorías de la conciencia: es uno rico en cualia y que se adapta a diversos tipos de investigación experimental rigurosa.



¿Cuáles son las ventajas evolutivas de tener dos sistemas conductuales?

Conciencia: un modelo biológico tentativo

Ahora, pongamos a trabajar nuestros conocimientos recién adquiridos acerca de los problemas de la conciencia y de los procesos en línea y fuera de línea. Aunque se han llevado a cabo numerosos intentos por construir modelos de la conciencia, la mayoría no ha adoptado una estricta perspectiva biológica, ya que hacerlo sugeriría suposiciones iniciales definitivas y limitaciones en la forma de la teoría *general*. (El espacio evita una adecuada descripción de estos intentos; véase Blackmore, 2003.) La siguiente cita de Francis Crick (1994, p. 7) es la personificación de la postura biologicista:

La creencia científica es que nuestras mentes —la conducta de nuestros cerebros— se pueden explicar a través de las interacciones de las células nerviosas (y de otras células) y de las moléculas asociadas con ellas. Para la mayoría de las personas, éste es un concepto verdaderamente sorprendente. No es fácil creer que yo soy la conducta detallada de un conjunto de células nerviosas, sin importar cuántas haya y qué tan intrincadas sus interacciones.

Ésta es la “hipótesis asombrosa” y unos cuantos momentos de reflexión revelan precisamente qué tan asombrosa es en realidad. ¿Cuáles son las implicaciones de tomar esta hipótesis en serio? Algunas de dichas implicaciones son verdaderamente notables y desafían nuestra visión del mundo y de nosotros mismos.

Pensar críticamente acerca de la conciencia

El aspecto más difícil de abordar cualquier problema es decidir dónde *empezar* a pensar: es muy poco frecuente que sea en el punto que ofrezca la respuesta final. El mero acto de pensar se perpetúa a sí mismo, lo que conduce a un refinamiento de suposiciones y conclusiones. Es importante que las suposiciones iniciales sean claras y fácilmente refutables; a través de tal refutación, aparecen nuevas ideas que nos conducen por el camino que lleva a una respuesta final. En este espíritu, se esbozan las siguientes “suposiciones de trabajo”; absolutamente cada una de ellas está abierta a que se le desafíe; al científico no le importa la verdad final de las suposiciones de trabajo siempre y cuando le ofrezcan una manera de empezar a pensar y de investigar el problema: es sólo por *esta* ruta que se decide el estado de veracidad de las suposiciones y de sus conclusiones relacionadas.

La principal suposición del enfoque que aquí se adopta es que la perspectiva biológica ofrece principios sólidos sobre los cuales pueden construirse hipótesis. Ciertamente, estos principios permiten afirmaciones osadas de aplicación general; tales afirmaciones son una ventaja en la formulación de teorías. Como señaló Dennett (1991, p. xi),

a menudo aprendemos más de los errores audaces que de las tentativas cautas.

Desiderata teóricos

¿Aún es posible esbozar un modelo de la conciencia que atienda e, incluso, pueda resolver los problemas de la conciencia incluyendo el problema del *porqué* (es decir, función)? Desde un principio, se ha evitado la pregunta del *cómo* (es decir, de la manera en que el cerebro genera la conciencia) porque, de manera común en todas las teorías y a pesar de

gran especulación, poco (si es que algo) se sabe acerca de cómo se logra esta hazaña de la naturaleza; ésta no es una omisión grave porque la solución de los otros problemas no depende de resolver éste. Desde la perspectiva biológica que aquí se propone, cualquier modelo viable de la conciencia necesitaría tomar en cuenta los siguientes factores: estas son las “suposiciones de trabajo”.

1. La conciencia es el producto de la evolución;
2. La conciencia es funcional; tiene un propósito adaptativo y no es únicamente epifenomenal;
3. La conciencia es un producto del cerebro (monismo físico);
4. La conciencia aparece de manera demasiado tardía como para tener una influencia casual *sobre el proceso que representa*;
5. La conciencia, y la percepción en general, es una construcción: el cerebro no simplemente “representa” al mundo físico externo, lo *construye*;
6. Las teorías de la conciencia deben explicar el “cierre causal del mundo físico”;
7. Las teorías de la conciencia deberían incorporarse a un sistema nomotético existente, tomando en cuenta los procesos y hallazgos neuropsicológicos que se conocen;
8. Las teorías de la conciencia deberían generar hipótesis experimentales que permitan la posibilidad de refutación (es decir, *falsificabilidad* teórica): el criterio principal de una afirmación “científica”.



PREGÚNTESE

¿De qué manera son útiles las hipótesis incorrectas, pero claramente formuladas, para la ciencia?

Neuropsicología de la conciencia de Jeffrey Gray

Una teoría que satisface los desiderata teóricos anteriores es la propuesta por Jeffrey Gray (2004), quien construyó su modelo sobre los procesos neuropsicológicos conocidos en la ansiedad y la esquizofrenia (véase Gray, 1995).⁷ Este modelo asume la evolución darwinista y ofrece una fundamentación coherente para tal suposición; de manera importante, también le asigna a la conciencia una función específica que se ajusta a los datos de demora de Libet (véase antes). Además, el modelo de Gray muestra conexiones potencialmente importantes entre la conciencia, la esquizofrenia y la ansiedad: nos obliga a considerar la integridad de los procesos psicobiológicos y nos alienta a no encasillar los fenómenos psicológicos en categorías arbitrarias, aunque convenientes. Como se muestra adelante, algunas de las suposiciones y postulados del modelo de Gray son sorprendentes, y algunas de sus implicaciones son bastante asombrosas. Aunque no sea para otra cosa, el modelo de Gray muestra que es posible seguir un enfoque biologicista aun en relación con misterios aparentes de una manera que permite la creación de hipótesis sujetas a comprobación y la falsificación de suposiciones e hipótesis incorrectas.

La construcción de la conciencia activa

El capítulo 5 destacó el hecho de que la percepción consciente y sus qualia asociadas (p. ej., color) son el producto del cerebro; de hecho, son una *construcción* del cerebro. Cuando miramos el mundo, sólo en apariencia es que “vemos” un mundo sólido y tridimensional “allá afuera”. Pero lo que se ve es el producto del procesamiento interno del cerebro: esto *debe* ser cierto (Velmans, 2000). Éste es un hecho notable, dado que el mundo que está “allá afuera” parece tan real. Por supuesto, el mundo externo es real,

como lo confirma la física, pero sus propiedades son distintas a las que experimentamos; aun si las propiedades externas y las propiedades percibidas fuesen idénticas, esto no representa un reto para el argumento constructivista (ya se ha discutido que las lesiones selectivas en el cerebro conducen a patrones específicos de conciencia lesionada, p. ej., qualia de color alteradas o ausentes). Los sueños proporcionan una prueba impactante de que nuestro cerebro tiene la capacidad de construir las ricas qualia de la percepción visual *en ausencia* de la estimulación sensorial adecuada.

A fin de evitar malos entendidos, “construcción” no significa que la percepción no sea real; sólo que la experiencia que tenemos de ella no es de necesidad una reflexión precisa de lo que sentimos y pensamos que estamos “viendo”. En este sentido, el color es construido (e “ilusorio”). Parecería ser una propiedad del mundo externo —sí parece como si estuviera “allá afuera” y no sólo dentro de nuestra cabeza— pero se sabe que es (al menos hasta cierto grado) una construcción psicológica del cerebro obtenida a través de la energía física emitida por los objetos en el mundo real (véase el capítulo 5). La energía que proviene del mundo físico informa la selección de hipótesis acerca del mundo que guía la construcción (las alucinaciones parecen reflejar el rompimiento de esta fuente de influencia, ocasionando percepciones aberrantes). Gray señala la importancia de que esta correspondencia parece tan real porque es necesario involucrarse con los parámetros sobresalientes del mundo real “allá afuera” a fin de sobrevivir y reproducirnos: el organismo necesita ser sensible a las dimensiones, a los contornos definidos, a la distancia y debe poder categorizar objetos.

De hecho, esta correspondencia es tan excelente que es difícil apreciar que haya cualquier problema en absoluto. En ocasiones, esta construcción es evidente en forma de “ilusiones ópticas” (véase el capítulo 5): son aparentes configuraciones alternativas del mismo estímulo físico; las formas y los fondos intercambian lugares ante nuestros propios ojos; y “vemos” líneas (en la forma de contrastes de luz; véase el capítulo 5) que sencillamente no existen en el mundo físico. A menudo, se interpreta que las ilusiones ópticas muestran que el sistema visual no es perfecto y que se le puede engañar con estímulos ambiguos. Pero, con frecuencia, no se realiza la inferencia más general: que *toda* la percepción es construida y, en un sentido fundamental, ilusoria.

La experiencia consciente se construye en otro importante sentido. Los resultados de Libet muestran que se lleva al menos unos 250 a 350 ms para que los eventos que inciden sobre nuestros sentidos se vuelvan conscientes; mucho antes de este tiempo, el cerebro ha iniciado acciones relacionadas con estas sensaciones (p. ej., alejar la mano de una superficie caliente; frenar bruscamente cuando se está conduciendo; contestar un tiro en el tenis competitivo). Pero los eventos pasados se experimentan como si estuviesen sucediendo *en este momento*: esto es una ilusión.

Se podría argumentar —y en ocasiones se hace— que la percepción del mundo externo no es una construcción del cerebro sino, de alguna manera, una representación adecuada de lo que verdaderamente se encuentra “allá afuera”: ésta es nuestra postura cotidiana ingenua. Si se acepta esta postura teórica, entonces surgen problemas adicionales, principalmente que la percepción no es una representación perfecta del mundo físico. También está el problema de por qué y cómo el cerebro rebana al mundo en categorías finitas cuando no existen tales categorías en las propiedades físicas de los estímulos sensoriales. Por ejemplo, hay un rango continuo de energía electromagnética que se refleja de las superficies, pero esta energía luminosa se percibe en términos de *categorías* de color: las categorías no existen en el espectro electromagnético; existen sólo dentro de nuestros cerebros. Así, la construcción de la percepción parecería inevitable.

Ahora tenemos mucha evidencia de que el cerebro puede construir y, de hecho, construye, percepciones ilusorias. Un ejemplo relevante es el dolor de las extremidades fantasma, en el que una persona que recién ha sufrido una amputación experimenta dolor en

la extremidad perdida, en ocasiones muy intenso (es una quale vívida) *en* la extremidad. La quale se experimenta aun cuando un razonamiento sencillo nos dice que no esto puede ser (es decir, es imposible que el dolor se encuentre en la extremidad ausente), pero es una experiencia tan real como la de usted al leer las palabras sobre esta página; sólo que mucho más dolorosa.

¿La conciencia activa es un producto de la evolución?

Ha habido gran cantidad de debate en cuanto a la posible función evolutiva de la conciencia y algunos investigadores discuten que es la propiedad emergente de un cerebro altamente complejo que apareció en algún momento de la evolución del cerebro-mente —apareció, por así decirlo, como “oferta gratis”, sin costo adicional— y es “epifenomenal”, como el aire caliente que sale de un motor en lugar del motor mismo. Como lo señaló Gray, esta explicación no suena a verdadera. Presenta un argumento coherente para retar esta postura. De inicio, la conciencia debe haberse desarrollado *de alguna manera*, y parecería ser un caro lujo evolutivo y, de hecho, es difícil comprender cómo podría ser un subproducto de algún otro proceso. Además, Gray (2004, p. 90) argumenta,

Sea lo que sea la conciencia, es demasiado importante como para ser un subproducto de otras fuerzas biológicas. Una fuerte razón para suponer que la experiencia consciente tiene valor de supervivencia es el siguiente. Es sólo recurriendo a las presiones de la selección evolutiva que podemos explicar el buen ajuste que existe entre nuestras percepciones del mundo y nuestras acciones para lidiar con él, o entre mi percepción y la suya. Las características biológicas que no se encuentran bajo una poderosa presión evolutiva muestran una variación aleatoria, que se esperaría que destruyera el ajuste.

Por tanto, si no se asume que el proceso evolutivo es el responsable, ¿por qué es que la construcción interna del mundo se encuentra en tan buen acuerdo con los parámetros físicos conocidos del mundo físico real? Este problema se podría evitar del todo si se adopta la postura ingenua (y neuropsicológicamente paupérrima) de que el cerebro es algún tipo de máquina de percepción para propósitos generales que sólo “ve” lo que se encuentra allá afuera. Pero es muy difícil concebir la forma en que el cerebro podría lograr dicha hazaña. Por ejemplo, ¿cómo es que el cerebro podría ver colores cuando los colores en sí no son una propiedad del mundo físico?

No obstante, en los debates de naturaleza de la conciencia siempre existen maneras de evitar este tipo de conclusiones. Es posible que la percepción no consciente y la conciencia se hayan desarrollado por separado para que después, en una etapa posterior, se hayan conectado, conduciendo a la percepción consciente. O tal vez la conciencia es propiedad de *cualquier* organización de materia de una estructura particular; incluso, es posible que el mundo en sí esté consciente de alguna manera y que todos formamos parte de esta experiencia panpsíquica. Tales posturas teóricas son difíciles de evaluar y casi imposibles de comprobar de manera científica y, por tanto, de *falsificar*. Las ideas ocurrentes no bastan para comprender. Lo que se necesita es alguna manera de decidir entre aquellas ideas que son viables y aquellas que carecen de fundamentación. La única manera de hacer esto es llevando a cabo investigaciones científicas que demandan la formulación de teorías en tal forma que permita la generación de hipótesis operacionales sujetas a examinación empírica. Ciertos pensadores considerarían que esta postura es demasiado restrictiva. Discutirían que sus teorías son falsificables en principio y que podrían estar sujetas a examinación empírica en algún momento futuro, aunque no en el presente. ¿Acaso no se justifica cuestionar el valor de teorías que se formulan de tal manera que las hace inmunes a la comprobación empírica? Con el suficiente ingenio, ¿no es posible proponer *algunas* pruebas para *toda* teoría?

La evolución ha producido un cerebro que computa un ajuste lo suficientemente bueno, pero no perfecto, entre las propiedades físicas del mundo externo y la construcción cerebral del mundo experimentado en la forma de conciencia y qualia (es decir, propiedades sensoriales tales como la rojez). La imperfección observada sustenta una explicación darwinista. Por ejemplo, como se señaló antes, no existe una discontinuidad en las longitudes de onda de la energía luminosa que incide sobre nuestros ojos, sin embargo, esta energía se divide en “colores” categóricos distintos. ¿Por qué? Esta categorización hace sentido cuando se toma en cuenta que por lo general las frutas son de color rojo o anaranjado contra un fondo de follaje verde; así, la clasificación de la energía luminosa en distintos colores está moldeada por la significación funcional (es decir, significado) vinculada con los objetos dentro de la naturaleza (p. ej., frutos vs. follaje), no por las propiedades físicas del estímulo. El dolor es otro buen ejemplo. Como se señaló en el capítulo 5, la ausencia de la sensación del dolor es una grave amenaza contra la vida y muchos pacientes mueren a edades tempranas a causa de su fracaso por evitar los estímulos nocivos identificados por la experiencia del dolor.

La función de la conciencia activa: detección tardía de errores

Así, parecería que la conciencia y las qualia son construcciones del cerebro y la forma de estas construcciones señala poderosamente a la evolución por selección natural. Ahora, necesitamos enfrentarnos a la función de la conciencia: si ha evolucionado, entonces lo ha hecho por alguna razón, esto es, tiene algún valor adaptativo. Los datos de Libet muestran que la conciencia aparece de manera demasiado tardía después de los procesos que representa como para influir en tales procesos representados (es decir, los efectos no pueden anteceder las causas). Según Gray (2004, p. 107),

La experiencia consciente sirve a tres funciones ligadas. 1) Contiene un modelo de las características relativamente perdurables del mundo externo; 2) dentro del marco que ofrece este modelo, se monitorean y enfatizan las características particularmente relevantes a los programas motores continuos o que se alejan de las expectativas; 3) dentro del marco del modelo, pueden yuxtaponerse, combinarse y modificarse las variables controladas y los puntos fijos de los servomecanismos inconscientes del cerebro; de esta manera, los errores pueden corregirse.

A fin de comprender estas funciones, imagine que usted se ve enfrentado a una serpiente peligrosa y que su sistema del temor descarga un programa motor automático (en línea) (p. ej., huida; véase el capítulo 17): todo esto sucede mucho antes (cientos de milisegundos) de que usted esté activamente consciente de la serpiente (de que la “vea”). Ahora, sería altamente adaptativo que usted “volviera a reproducir” el pasado inmediato a fin de analizar sus contenidos, especialmente en aquellos momentos en que la conducta de temor en línea no haya logrado su meta (en este caso, aumentar la distancia defensiva).

Un elemento central de este modelo es el “comparador”, que originalmente se desarrolló en el contexto de la neuropsicología de la ansiedad (véase el capítulo 17). El comparador compara el estado *esperado* del mundo con el estado *real* del mismo. Cuando no existe discrepancia alguna, “todo va según el plan” y se dice que el comparador sólo se encuentra en “modo de verificación”. Sin embargo, cuando existe alguna discrepancia entre los estados esperado y real del mundo, entonces el comparador entra en “modo de control”. Según Gray, en este modo de control es donde se generan los *contenidos* de la conciencia (p. ej., atención a la serpiente).

Ahora se puede ver la relevancia de los sistemas en línea y fuera de línea. Según este modelo, los procesos en línea (no conscientes) están modificados por los procesos fuera

de línea (conscientes); en los términos de Toates, las ponderaciones vinculadas con las propensiones de respuesta en los procesos en línea se ajustan con base en los procesos detallados fuera de línea. Este proceso se muestra en la figura 18.6.

Los procesos fuera de línea sí tienen efectos causales sobre los *subsiguientes* procesos en línea; en otras palabras, nuestra conducta se ve influida por nuestra experiencia: *aprendemos*. Antes de que nuestra discusión se entregue ciegamente a un modo dual de pensamiento, necesitamos enfatizar que tanto los procesos en línea como los procesos fuera de línea son productos del cerebro, pero con diferentes funciones. De manera específica, difieren: *a)* en sus características temporales; *b)* en su nivel de análisis; y *c)* en su representación en la conciencia activa. Los procesos en línea son muy veloces, implican un análisis general de las características sobresalientes y no se representan en la conciencia activa; en contraste, los procesos fuera de línea son lentos, se generan en cientos de milisegundos, implican un análisis detallado y se representan en la conciencia activa. Este sistema dual se ajusta bien a los desafíos evolutivos: un sistema rápido y “sucio” de respuesta aunado a un sistema de respuesta más lento y “limpio” para un procesamiento posterior a la acción, similar a la sala de montaje en la producción filmográfica: primero rueda la película y después preocúpese de cómo se ajusta todo en la etapa de la edición.⁸

Así, la conducta en línea, que *siempre* sucede antes de la generación de la conciencia activa, se puede modificar por medio del procesamiento fuera de línea, que destaca las características sobresalientes (p. ej., novedad y falta de ajuste) que requieren de un análisis más detallado. Es fascinante que durante el estado de sueño experimentamos qualia complejas aun cuando no hay una adecuada estimulación sensorial; no sólo eso, el sueño facilita la consolidación de la memoria e intensifica la resolución de problemas: aquí también es posible que estemos viendo los efectos del procesamiento fuera de línea sobre la conducta en línea (p. ej., la intensificación del aprendizaje después del sueño).

Podría decirse que la teoría de Gray disuelve el problema especificado por Velmans (2002a): “¿Cómo es que la experiencia consciente afecta a los cerebros?” El “estado subjetivo” de la experiencia consciente también es un “estado objetivo” del cerebro (es decir, es producto del cerebro) y es este estado objetivo del cerebro el que vuelve a representarse en la forma de la experiencia consciente. Así, lo que existe es cerebro \Rightarrow

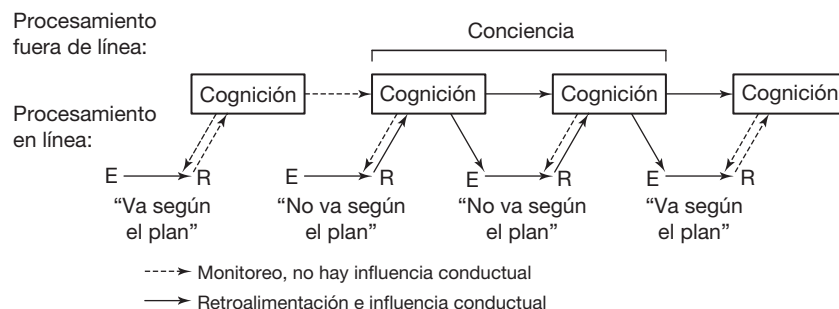


FIGURA 18.6

Detección tardía del error: interacciones en línea y fuera de línea. Los procesos fuera de línea monitorean el éxito de los procesos en línea y cuando “todo va según el plan”, los procesos en línea no se ven influidos por la cognición; pero cuando la cognición detecta una señal de error, las características sobresalientes de la señal de error generan una conciencia activa. Aunque la experiencia consciente presenta una demora en cuanto a los procesos en línea, es crucial que los procesos cognoscitivos *subyacentes* alteren la carga de los procesos en línea subsiguientes (p. ej., velocidad de la respuesta) y, así, ejercen un efecto causal. Meter la mano en el fuego *sí* altera las respuestas futuras en línea relacionadas con el fuego.

efectos cerebrales. Por medio de este proceso, es posible lidiar con los problemas que surgen de la posibilidad de que “el mundo físico se encuentre cerrado”.

La siguiente sección atiende la pregunta del *porqué* de la conciencia activa; es decir, por qué *parece* ser problema implicado en cerebro \implies mente y mente \implies cerebro. Sin embargo, la posición contraria de Velmans es que los correlatos neurales de la conciencia tendrían el mismo contenido de información que la conciencia subjetiva, realizando, de este modo, las mismas funciones; en pocas palabras, la fenomenología consciente no es *idéntica* a los correlatos neurales de dicha fenomenología. La postura que se adopta en el presente capítulo es que la conciencia *es* idéntica a esos eventos neurales (no simplemente se correlaciona), pero aún es necesario proporcionar una explicación de la *experiencia* de la conciencia activa.

Para resumir esta sección, la teoría de Gray (2004) le da a la conciencia una función evolutiva: facilita el aprendizaje (por medio de las influencias fuera de línea sobre las funciones en línea) al modificar los procesos computacionales (específicamente, la modificación de las cargas conductuales vinculadas con estímulos específicos) implicados en los procesos en línea.

Conciencia activa como inhibidor de respuestas prepotentes (incorrectas)

Una consecuencia importante de modificar las ponderaciones conductuales vinculadas a los procesos en línea puede ser inhibir las respuestas prepotentes (en línea). El problema evolutivo es cómo garantizar que las respuestas automáticas en línea sean apropiadas. Bajo ciertas circunstancias, sería deseable poder inhibir la descarga de estas rutinas conductuales automáticas (p. ej., inhibir conductas de evitación durante una modalidad de búsqueda de alimentos) aun si esta inhibición se lleva varios cientos de milisegundos (por lo general, un tiempo suficiente para tener consecuencias importantes; véase el capítulo 17).

Un análisis experimental del poder de la conciencia activa para inhibir respuestas prepotentes (automáticas) se puede ver en la “tarea de exclusión de Jacoby”. En esta tarea, se presentan palabras ya sea demasiado rápido para que se les reconozca de manera consciente (es decir, 50 ms) o lo bastante lento para reconocerlas (150 ms); se utiliza el enmascaramiento hacia atrás para garantizar la precisión de estos tiempos de presentación (es decir, después de 150 ms, una máscara visual sobrescribe la palabra y no permite que se le procese más).

Imagine que usted es un participante en este experimento. Se le muestra, con tiempos de presentación o muy rápidos o muy lentos, la palabra principal:

C A S A

Después, se le da una tarea de terminación del radical, por ejemplo:

C A _ _

Usted podría terminar el radical con S y A para formar “CASA”.

La manipulación esencial en esta tarea es la instrucción a los participantes de que *no* completen el radical con la palabra principal. En el ejemplo anterior, usted podría terminarla así:

C A Ñ O

Esta tarea es fácil cuando la palabra se presenta *por encima* del umbral de la conciencia (150 ms). Pero, ¿qué sucede cuando la palabra principal se presenta *por debajo* del umbral de la conciencia? En este caso, hay un fracaso en seguir la instrucción de no terminar el radical de la palabra con la palabra principal presentada. De hecho, lo que sucede es que el radical se termina *más frecuentemente* con la palabra principal presentada de forma encubierta.

En otras palabras, la presentación encubierta sirve para “disponer” la terminación del radical de la palabra de manera automática, aun cuando la mente consciente no quiere que esto suceda. El resultado indica algo importante acerca de la conciencia activa: de alguna manera, el procesamiento consciente permite la inhibición de respuestas prepotentes (automáticas). Potencialmente, éste es uno de los papeles fundamentales de la conciencia: en ambientes desconocidos o impredecibles, ser *incapaces* de detener la presentación de rutinas automáticas (en línea) resultaría altamente desventajoso; en lugar de ser el depredador exitoso con una buena comida como consecuencia, podríamos ser la comida de algún otro depredador. Como se discutió en el capítulo 17, existe un equilibrio necesario entre las conductas de evitación y acercamiento; una dominancia excesiva de un sistema sobre otro comprometería la aptitud genética.

Desempeño controlado y automático

La psicología experimental ha proporcionado considerable evidencia que muestra que la conciencia activa, y la atención enfocada en particular, es necesaria durante las *etapas iniciales* del aprendizaje de tareas nuevas. Esta postura ha sido aceptada por diversos teóricos, incluyendo a Velmans (2000), quien pregunta: ¿qué añaden las *qualia* al procesamiento atencional enfocado? Cuando se aprende una nueva tarea, es necesario enfocar la atención sobre la misma y controlar la conducta de manera consciente; pero a medida que la práctica continúa, el desempeño se vuelve cada vez más automático y menos dependiente del control consciente, para desvanecerse por completo de la conciencia a la larga (p. ej., aprender a conducir un auto, andar en bicicleta o usar un teclado son ejemplos de este fenómeno). En las etapas posteriores del aprendizaje, el desempeño se vuelve veloz, natural, automático y (en general) libre de errores. Durante esta etapa, el control consciente inclusive puede interferir con el desempeño hábil (p. ej., cuando piensa en los pasos que está dando cuando baja por una escalera).

Como lo señaló Gray, estas observaciones sugieren que el control consciente sólo se ejerce en momentos críticos, cuando necesita tomarse una elección definida. Pero, cuando nos encontramos en modo automático, pueden ocurrir errores; por ejemplo, al viajar en auto por la ruta que se toma al trabajo todos los días, es fácil cometer un error y continuar por la ruta hacia el trabajo aun cuando nos queremos dirigir a otro sitio). Así, las rutinas automáticas son idóneas para tareas fijas, pero no tan buenas en el caso de tareas que requieren una desviación de rutinas fijas (p. ej., una tarea novedosa) o cuando el desempeño automático no está yendo según el plan.

Resumen del modelo de conciencia de Gray

Las proposiciones centrales de la teoría de Gray son:

1. La percepción es una construcción del cerebro (en este sentido, es ilusoria);
2. El ajuste cercano entre la descripción física del mundo externo y la construcción cerebral del mundo externo es evidencia poderosa a favor de la evolución de la conciencia;

3. La función de la conciencia es actuar como “detector tardío de errores”;
4. Los contenidos de la conciencia son el resultado de las salidas del “comparador”, que compara al mundo *real* con el mundo *esperado* momento a momento;
5. La conciencia activa consiste de una atención selectiva hacia aquellas partes del ambiente (representado) que requieren de un procesamiento particular (p. ej., aquellas que contienen elementos novedosos o donde se ha detectado una falta de ajuste);
6. La conciencia permite un análisis detallado y tardío (fuera de línea) para modificar las reacciones generales rápidas (en línea);
7. Las cargas conductuales vinculadas a los programas motores en línea se ven afectadas, a través de servomecanismos, por el procesamiento fuera de línea (p. ej., esto inhibe las respuestas prepotentes inapropiadas);
8. La conciencia sí tiene una influencia causal, no sobre el proceso que representa sino sobre las conductas en línea subsiguientes.

Extensión del modelo de detección tardía: simulaciones qué tal si

De manera consistente con la forma general del modelo de Gray es la idea adicional de que la conciencia permite simulaciones “qué tal si” de la conducta futura, producidas fuera de línea en un ambiente de realidad virtual que contiene las características importantes del ambiente físico real (p. ej., la imaginación). De hecho, esta función parece altamente importante para los seres humanos: gran parte de nuestro tiempo se pasa pensando acerca de las probables consecuencias de nuestra conducta y haciendo planes para el futuro. La presión selectiva para este proceso disociado —que puede equipararse con la conciencia en general— puede haber sido la necesidad de participar en interacciones sociales complejas y potencialmente castigadoras o gratificantes. Tales conductas requieren de procesos computacionales complejos que específicamente implican realizar inferencias acerca de la conducta probable de otras personas. Las inferencias causales utilizadas para la detección de trampas ya se han discutido; añadido a esto se encuentra la necesidad de “leer la mente de los demás” (es decir, la teoría de la mente; véase el capítulo 16), que requiere un complejo proceso de simulaciones para ensayar los probables desenlaces de elecciones sociales específicas. Humphrey (1986, 1987) propuso esta misma teoría: la conciencia activa proporciona un “ojo interno” —que reflexiona acerca de su propio procesamiento— que permite la computación de los problemas complejos a los que se enfrenta el animal social.

Ahora, utilicemos nuestro modelador de simulaciones fuera de línea, qué tal si. Compare los dos fenotipos que se enfrentan a los complejos problemas sociales: un fenotipo sencillamente computa errores con programas en línea; el segundo se anticipa a estos errores ejecutando simulaciones realistas a distancia de los estímulos (potencialmente castigadores) del ambiente real. ¿Cuál fenotipo sería más exitoso en términos de supervivencia y reproducción? En muchos ambientes, sería el segundo. Ahora bien, si este mismo proceso pudiera utilizarse para resolver los complejos problemas sociales asociados con la motivación de acercamiento (p. ej., conseguir y asegurar una pareja, influir a otros conespecíficos, alcanzar un estatus y privilegios dentro de la estructura social), entonces es posible concebir el desarrollo de la inteligencia social. En un tiempo relativamente corto, estas presiones selectivas fácilmente nos pudieron haber producido a *nosotros*.

Así, el mecanismo fuera de línea de detección tardía de errores parece haber adquirido la capacidad de disociarse de los procesos en línea inmediatamente precedentes.



PREGÚNTESE

¿Qué tan exitoso es el modelo de Gray para explicar las funciones evolutivas de la conciencia?

Esta evolución adicional del procesamiento fuera de línea bien podría requerir de una conciencia (es decir, de la experiencia de las qualia), en especial cuando no se encuentran presentes los estímulos sensoriales adecuados, a fin de construir un modelo de simulación en tiempo real *aparente* que englobe las características esenciales del mundo externo; este modelo se reactiva y experimenta en sueños y se disocia de las conductas inmediatamente precedentes, además de que hace uso de los estímulos almacenados en la memoria; y hace ridículamente fácil producir las qualia de escenas imaginarias (p. ej., la apariencia física de su hogar). No obstante, ¿se ha propuesto un argumento convincente en cuanto a la necesidad de una *conciencia activa*? Si tomamos la postura pertinente de Velmans (2000), ¿existe la posibilidad de que todas estas funciones de procesamiento y simulación fuera de línea se pudieran lograr de manera no consciente?

¿Pero por qué una *conciencia activa*?

La teoría de Gray hace una contribución fundamental a nuestra comprensión de las *consecuencias conductuales* de la conciencia que tienen una función consistente con una explicación evolutiva. Es decir, la conciencia sirve como comparador tardío fuera de línea de la coincidencia o falta de la misma entre las conductas en línea y sus consecuencias. Se asume que la conciencia permite un análisis detallado tardío de la conducta inmediatamente precedente.⁹ No obstante, queda un problema con esta perspectiva, mismo del que adolecen la mayoría de las teorías adaptativas de la conciencia. En principio —pero siempre deberíamos desconfiar de los argumentos “en principio”— la detección tardía de errores y la inhibición de respuestas prepotentes, así como la simulación *qué tal si*, se podrían lograr sin una conciencia activa (aunque también se podría decir que, “en principio”, la evolución de facto de la conciencia muestra que estas funciones no se podrían haber logrado de manera no consciente).

Velmans (2000) plantea esta pregunta pertinente: ¿por qué tenemos conciencia? De manera más precisa, ¿por qué razón debería ser consciente el procesamiento de la información, aun la más sofisticada? La pregunta merece una respuesta sin evasivas. ¿Qué beneficios conlleva la conciencia activa? ¿Es posible proporcionar una explicación biológica para la necesidad de las qualia (p. ej., conciencia de la rojez del rojo)? Pero, en términos precisos, ¿cuál sería el beneficio de una conciencia *activa*? La presente sección presenta dos posibles funciones de la conciencia activa y de las qualia: a) *integración senso perceptual* y b) *el sí mismo construido*.

Integración senso perceptual

Una prometedora teoría para explicar la necesidad de la conciencia y de las qualia es la teoría de la conciencia del “nivel intermedio” de Jackendoff (1987), que argumenta que por lo normal no estamos conscientes de las sensaciones no afectadas por la interpretación conceptual o de estructura conceptual pura, sino sólo de una mezcla de ambos procesos. La estructura conceptual es el resultado de un procesamiento descendente, la sensación de un procesamiento ascendente: la experiencia consciente proviene del punto en que se encuentran estas dos formas de procesamiento. Este proceso resuelve uno de los principales problemas computacionales de la percepción: cómo combinar: a) las entradas sensoriales originales provenientes del ambiente con b) la categorización perceptual-cognoscitiva del mundo externo (p. ej., formas y colores). En este punto (de hecho, casi siempre), debería haber una falta de coincidencia, el comparador entraría en “modo de control” y generaría las qualia de la conciencia.

Según la teoría de Jackendoff, se podría suponer que sólo es necesaria la conciencia de aquellos estímulos que requieren de una integración a nivel intermedio. Es posible que el mejor ejemplo sea el de la experiencia subjetiva del color. El color es una construcción psicológica del cerebro, influida por distintos patrones de reflectancia a partir de las superficies: estos patrones de energía electromagnética inciden sobre el ojo, se transducen en señales eléctricas y se envían al cerebro para un procesamiento de orden superior (incluyendo categorización). Este nivel superior de análisis cortical necesita una “comprobación de hipótesis” de los estímulos entrantes (no procesados). Esta comprobación de hipótesis se logra mediante producir la conciencia subjetiva “fuera de línea” que recibe el análisis posterior a la acción que, a su vez, perfecciona los futuros análisis y respuestas en línea.

Un firme opositor a estas explicaciones funcionales podría seguir argumentando que, en principio, todas estas funciones se podrían llevar a cabo de manera no consciente. Por supuesto, esta aseveración es igual de imposible de verificar que cualquier aseveración funcionalista. ¿Podría existir una razón más imperiosa para la conciencia activa?

El sí mismo construido

La presente sección considera la naturaleza egocéntrica de la conciencia activa: parece que *yo* soy el centro de la acción. Este egocentrismo hace perfecto sentido en términos evolutivos. Si la conciencia tiene la función de intensificar la aptitud genética, entonces nuestro mundo fenoménico debería girar en torno a *nosotros*, las máquinas de replicación de genes. (Aunque esta línea de discusión va más allá de la teoría de Gray de 2004 acerca de la conciencia, es totalmente consistente con la construcción del mundo ilusorio de la experiencia consciente.)

La evolución tenía un importante problema que resolver. Por una parte, necesitaba desarrollar un cerebro que pudiera extraer y abstraer las características físicas del mundo externo; sin embargo, por otra parte, también tenía que responder al mundo externo de manera adaptativa —aun cuando la *experiencia* de este mundo externo sólo existiera dentro del cerebro—. Una solución puede haber sido construir la *experiencia* del mundo externo al interior de la máquina de replicación de genes (usted y yo) como si realmente estuviese allá afuera en el mundo físico real (de depredadores, alimento, refugio, sexo, etc.). Así, la construcción del sí mismo ilusorio puede haber sido la solución a este problema, explicando la perspectiva egocéntrica. *Ahora*, cuando se detecta la serpiente, se construye y *experimenta* en la misma configuración espacio-temporal que verdaderamente tiene dentro del mundo físico. Así, en la realidad virtual de nuestra experiencia construida, lo que se experimenta como el mundo “allá afuera” implica a un sí mismo como actor central. Es posible que esto no sea sencillamente una consecuencia de la perspectiva perceptual; también es una perspectiva emocional, cognoscitiva y motivacional (véase el capítulo 17). Pero, de nuevo, surge la difícil pregunta de Velmans (2000): ¿qué añaden las qualia al procesamiento de información?

¿Es la conciencia activa en sí una gran construcción?

Una vez que se toma en cuenta seriamente la idea de que la percepción y la conciencia activa son una construcción del cerebro y, por tanto, ilusorias —es decir, que no son lo que parecen (p. ej., el color parece ser, pero no es, una propiedad del mundo físico)— se presenta una serie de proposiciones aparentemente asombrosas, pero viables. Ahora tenemos todas las razones para creer que nuestro sentido de conciencia activa también es una construcción —un truco del cerebro—. Esta postura ayudaría a dar cuenta del misterio de la conciencia, que parece eludir nuestros poderes de pensamiento racional.

El hecho de que la conciencia, el sí mismo, etc., *parecen* tan reales no representa un problema para esta hipótesis: no servirían si fuese de alguna otra manera.

¿Acaso es posible finalmente explicar las elusivas qualia en términos biológicos? Esto es, en términos que coloquen al sí mismo “allá afuera” donde necesita estar a fin de lidiar de manera más efectiva con los retos del mundo real (p. ej., evitación de depredadores). A fin de ilustrar este argumento, imagine que está viendo una película de horror en la que una víctima está siendo cazada por alienígenas agresivos: ¿a usted realmente le importa que la víctima finalmente caiga y sea destrozada por alienígenas que se carcajean de ella? Supongo que *en realidad* no le importa. Ahora, imagine que *usted* es la víctima y que *usted* es la presa de estos monstruos alienígenos. El horror que tenía, ahora lo experimentaríamos como terror y *definitivamente* le importaría el desenlace. Es posible que la evolución haya producido una construcción del mundo externo en la que el sí mismo es central: tiene una “postura intencional”; se encuentra motivado; es emocional; se acerca a las recompensas y evita los castigos, y le importan las consecuencias conductuales. Tal vez el truco de la evolución ha sido producir una máquina de replicación de genes que experimenta y le da importancia a aquellos aspectos del mundo físico que tienen que ver con su supervivencia y reproducción.

Según esta postura altamente especulativa, plantear preguntas adicionales acerca de las qualia, experiencia fenoménica, etc., es un poco como pedirle a un mago que explique su “magia” —todo lo que podría hacer es explicarnos cómo nos ha engañado y tal noticia nos desilusionaría tremendamente—. Lo mismo sucede con la conciencia activa: aquí también deberíamos esperar una desilusión. Para este momento, es más que posible que se esté preguntando si ha sido la víctima de un engañoso acto de prestidigitación. Después de todo, puede decir, “¡Claro que tengo conciencia!” Pero ese *es* el punto: si nuestra percepción del mundo externo es una construcción del cerebro entonces, de necesidad, tendría que parecer real. ¿Qué pasa si cambiamos la hipótesis por completo y suponemos que la conciencia activa *no* es una construcción del cerebro?: ahora, todos los viejos problemas filosóficos con los que ha luchado la filosofía durante milenios regresan en tropel para confundir la mente.

Tal vez esté pensando que *todo* podría ser una construcción, incluso nuestros cerebros. Aquí, el argumento se salva por medio de nuestra perspectiva darwinista. Nuestra construcción “ilusoria” del mundo externo es una aproximación muy cercana al mundo real que está allá afuera, como tendría que ser para que los organismos en evolución sobrevivieran en el mundo. También es posible medir al mundo externo en términos físicos y ver la forma en que esta descripción física concuerda con nuestra descripción perceptual. Un crítico determinado podría argumentar que todo *es* una construcción: pero ¿cómo podría saberlo? Con cierta justificación, podemos asumir que existe un mundo real allá afuera y que uno puede proponerse la tarea de entenderlo. Una conclusión importante de la perspectiva ilusoria es que sólo por medio de los métodos objetivos de la ciencia es que se puede alcanzar la comprensión.

La ciencia aún no ha podido explicar la forma en que el cerebro realmente genera qualia —el “problema difícil”— incluso si tales qualia son ilusorias. Sin embargo, se ha hecho considerable progreso en la comprensión, y potencial resolución, de algunos de los problemas “fáciles” de la conciencia.



PREGÚNTESE

¿Si el sentido de sí mismo no es una construcción del cerebro, ni una “gran ilusión”, entonces qué es?

Conclusión

La tradición hebbiana en la psicología enfatiza la importancia de la fisiología para la psicología y de la psicología para la fisiología. Este *enfoque neuropsicológico* goza de gran aceptación actual en la corriente dominante de la psicología y se han presentado

muchos ejemplos de los usos del sistema nervioso conceptual (snc; p. ej., teoría del aprendizaje) y del sistema nervioso central (SNC; p. ej., redes neurales). Ahora puede verse la influencia seminal de Hebb (véanse los capítulos 1 y 7) en el trabajo de muchos psicólogos. Esta obra ha presentado el trabajo de uno de estos psicólogos, Jeffrey Gray, cuya investigación muestra cómo es posible construir un campo unificado de psicología basado en conceptos fundamentales fisiológicos y psicológicos (véase McNaughton, 2004). Gray ha producido teorías importantes acerca de la ansiedad, personalidad, esquizofrenia, conciencia y reparación neuronal (trasplantes de células madre).

En contraste con este enfoque unificado, existen muchas áreas de la psicología que permanecen divididas en líneas “partido-políticas” (social, cognoscitiva, aplicada, etc.—en ocasiones con abiertas agendas “políticas”). De hecho, leer artículos y libros de estas subdisciplinas da la impresión de que no existen las demás subdisciplinas. Esta situación es desafortunada y amenaza la existencia misma de la psicología como disciplina independiente. Científicamente, también resulta desafortunada porque todos los campos secundarios de la psicología tienen mucho que aprender los unos de los otros. Sin querer aducir un estatus especial, la psicología biológica de aproximación hebbiana sí nos obliga a tomar en cuenta tanto lo neurológico como lo psicológico —ambos de igual importancia— y, por tanto, no nos permite el falso consuelo de enfocarnos sólo en una parte de la psicología en exclusión de otras partes de igual importancia. Toates (2001) realmente tiene razón al señalar que el futuro de la psicología “se encuentra en el reforzamiento de puentes más que en su destrucción”.

Nuestra travesía ha llegado a su fin. Ahora, como nos debería ser claro, la ciencia ha realizado una asombrosa contribución a la comprensión de la mente humana: nuestras percepciones, nuestros pensamientos, nuestras emociones, nuestras experiencias, nuestra desesperación y nuestro sentido de nosotros mismos. También ha resuelto algunos de los problemas que han desconcertado a los filósofos por milenios; y ahora incluso está empezando a producir explicaciones racionales para algunos de los misterios más profundos de la Naturaleza. La ciencia de la psicología es única en su conexión de procesos conceptuales y reales (p. ej., los procesos que median la neurología y la conducta abierta) y esto se ve claramente en la psicología biológica que, aunque todavía es joven, ofrecerá, en sus años de maduración, más desarrollos asombrosos y desafíos de enormes proporciones.

Preguntas de aprendizaje

1. ¿Cuáles son los principales problemas implicados en la explicación de la “mente” en términos del “cerebro”?
2. ¿Los estudios del módulo de detección de tramosos han ayudado a aclarar la naturaleza computacional del cerebro-mente?
3. ¿Cuáles son los “problemas fáciles” y los “problemas difíciles” de la conciencia y por qué son importantes?
4. ¿La teoría de Gray de la conciencia ofrece una explicación viable de la forma y la función de la conciencia?
5. ¿Cuáles son los argumentos principales a favor de la suposición de que la conciencia evolucionó a través de una selección darwinista?

Notas

- 1 El *tipo* de procesamiento llevado a cabo no necesita ser algorítmico; los procesos cognoscitivos parecen utilizar atajos conocidos como “heurística” para simplificar los problemas y lograr una solución “suficientemente buena” en el mínimo tiempo posible. Así también, los procesadores de distribución paralela (véase el capítulo 7) pueden utilizar procedimientos no algorítmicos. Sin embargo, incluso estos tipos de procesamiento se *implementan* en máquinas algorítmicas (computadoras). Por supuesto, es posible que la suposición de que el cerebro es una máquina algorítmica sencillamente sea errónea.
- 2 El cerebro tiene un cierto grado de plasticidad y la reprogramación es posible a una mayor escala temporal. Por ejemplo, en aquellas personas ciegas desde su nacimiento, el procesamiento espacial normalmente a cargo de la visión puede adquirir entradas auditivas; y, en animales como la rata topo ciega, existe una completa reprogramación de otras entradas a lo que solía ser la corteza visual (Catania, 2002). Pero esto es mucho más similar a la reconstrucción de una máquina que a su reprogramación.
- 3 Sir Roger Penrose ha hecho una contribución fundamental al análisis matemático que condujo a la hipótesis, y subsiguiente confirmación, de los hoyos negros —puntos de “singularidad”— de materia densa de la que nada escapa, incluyendo luz (de allí su negrura).
- 4 Los teóricos meméticos consideran que los memes representan otra forma de evolución darwinista, pero por medios no genéticos. Según Blackmore, los memes pueden ser cooperativos, neutrales u hostiles hacia los genes.
- 5 Aquí, sería razonable que usted haya esperado una definición de conciencia, pero tales definiciones son altamente polémicas. Algunos teóricos hacen una distinción entre la conciencia y la conciencia de uno mismo; otros consideran que la conciencia debe ser acerca de “algo” (p. ej., estímulos perceptuales); y otros más la ven como esencialmente carente de contenidos. Distintos teóricos la consideran como de naturaleza puramente humana, pero recientemente se ha dado una tendencia a señalar sus aspectos emocionales.
- 6 Teniendo a Dennett en mente, no estamos regresando a un desordenado modo cartesiano de pensamiento porque esta conciencia activa “tardía” es, en sí, un producto del procesamiento cerebral, pero este procesamiento cerebral no es el mismo que se observa durante la iniciación del acto que representa la experiencia consciente.
- 7 Estoy en deuda con Jeffrey Gray por permitirme ver la versión prepublicación de su libro, provisionalmente intitulado *Constructing Consciousness* (Construcción de la conciencia) y, justo antes de su muerte en abril del 2004, por la correspondencia electrónica en cuanto a sus ideas.
- 8 No obstante, el sitio donde esta analogía se derrumba es en el detalle de la información visual procesada. La ceguera al cambio y la ceguera por falta de atención parecen mostrar que no capturamos una imagen verídica de la escena visual completa, sino sólo de esas partes hacia las cuales está dirigida nuestra atención. A este respecto, es el proceso en línea que selecciona los estímulos a procesar; aunque esto se puede modificar a través de los procesos fuera de línea anteriores (p. ej., el sitio en el campo en el que ahora podría encontrarse la serpiente).
- 9 Si limitamos nuestra discusión de la conciencia a su cualidad aparentemente subjetiva, entonces se podría argumentar que las teorías funcionales de la conciencia realmente no explican nada acerca de la misma. Sin embargo, estamos asumiendo que comprender la conciencia es abordar uno de sus problemas, a saber, la posible función que podría tener.

Lecturas adicionales

Blackmore, S. (2003). *Consciousness: An Introduction*. Abingdon: Hodder y Stoughton.

Gray, J. A. (2004). *Consciousness: Creeping Up on the Hard Problem*. Oxford: Oxford University Press.

Velmans, M. (2000). *Understanding Consciousness*. Londres: Routledge.

Glosario

Ablación. Remoción quirúrgica de parte del cerebro; una forma de “lesión”.

Acción. Movimientos motores definidos en términos de su propósito.

Ácido desoxirribonucleico (ADN). Molécula simple que contiene genes y cuya estructura de doble hélice sustenta su reproducción mediante la división y formación complementaria de pares base.

Actividad alfa. Una onda EEG asociada con la somnolencia.

Actividad beta. Onda EEG asociada con la alerta.

Adaptación. *a)* Un cambio en el funcionamiento de un organismo que se ajusta a las demandas del ambiente local; *b)* disminución en la actividad de una neurona sensorial durante la presentación de un estímulo.

Adaptativo. Característica que ha evolucionado por medio de la selección natural o sexual y que condujo a la herencia diferencial de los genes relacionados con el rasgo adaptativo.

Adicción. Por lo general, se utiliza para referirse al proceso de “dependencia”; utilizado de manera correcta, se refiere a la dependencia junto con conductas repetitivas que tienen consecuencias negativas a nivel personal y social.

Afasia. Padecimiento neuropsicológico clínico que implica la alteración o pérdida de funciones de lenguaje (receptivas o expresivas).

Afecto. El continuo de placer-displacer en el sentir subjetivo, en ocasiones se describe en términos multidimensionales.

Agnosia. Padecimiento neuropsicológico que implica un daño en el reconocimiento de objetos visuales.

Agonista. Molécula química que ocupa y estimula a un receptor de manera similar al neurotransmisor que se produce de manera natural (es decir, ligando).

Agudeza. La capacidad de los sistemas sensoriales para resolver detalles físicos finos.

Agudo. Etapa inicial de la presentación de una enfermedad.

Alelo. Variantes de los genes que ocupan la misma posición en el cromosoma.

Algoritmo. Operación matemática realizada por una computadora y que sigue un conjunto de procedimientos para lograr alguna meta específica; método lógico paso a paso para resolver un problema o llevar a cabo alguna tarea.

Alostérico. Interacción de sitios receptores de enlace de neurotransmisor (p. ej., es posible que se necesite la activación de un tipo de receptor para la activación de un tipo de receptor distinto).

Altruismo. Sacrificio propio en beneficio genético de un individuo genéticamente emparentado.

Altruismo recíproco. Forma de conducta social de cooperación en la que la conducta aparentemente desinteresada recibe un pago compensatorio.

Alucinación. Percepciones en ausencia de entradas sensoriales adecuadas o bien una percepción gravemente desordenada en presencia de estímulos sensoriales.

Alucinógeno. Tipo de fármaco que altera las percepciones sensoriales de manera radical.

Ambiente. Fuente de influencia sobre un fenotipo que no se puede explicar a través de las variaciones genéticas entre individuos o por el error estadístico de las mediciones; se puede analizar en diferentes componentes a fin de describir la naturaleza de dicha influencia: *a)* los ambientes compartidos son aquellos que tienen en común los niños de una misma familia y *b)* los ambientes no compartidos son únicos para cada niño dentro de la misma familia (p. ej., tener amigos distintos). Hasta cierto grado, el “ambiente” es el resultado del sesgo perceptual (p. ej., las personas ansiosas experimentan su ambiente como amenazante) y de la selección (es decir, ciertos genotipos buscan ciertos ambientes); existe una interacción considerable entre los genes y el ambiente, lo que hace que la noción de un ambiente fijo que se encuentra “allá afuera” sea un concepto problemático.

Aminoácido. Uno de los 20 elementos esenciales de las proteínas, especificados por un codón (tripleta) de ADN.

Amnesia. Un padecimiento neuropsicológico clínico que implica un trastorno de la memoria en el que o bien no se puede recuperar la información vieja (amnesia retrógrada) o bien no se puede almacenar la información nueva (amnesia anterógrada).

Amnesia anterógrada. Forma de amnesia en la que los eventos experimentados *después* del trauma ya no pueden recuperarse.

Amnesia por falta de atención. Fenómeno en el que la exposición a un mismo estímulo no necesariamente mejora el desempeño ante tal estímulo, lo que sugiere que la percepción es constructiva y no puramente representativa.

Amnesia retrógrada. Déficit en la recuperación de la información almacenada antes del trauma.

Amplitud. La altura de una onda/ciclo; fuerza de una respuesta.

Analgesia. El proceso fisiológico y farmacológico de la reducción del dolor.

Análisis factorial. Técnica estadística multivariable utilizada para reducir una matriz de correlaciones de gran tamaño a un número mucho más pequeño de dimensiones subyacentes; ampliamente utilizado para analizar las dimensiones psicológicas que subyacen las formas complejas de conducta.

Andrógeno. Tipo de hormonas implicadas en la diferenciación y activación sexual, y de especial importancia en el desarrollo de las características sexuales masculinas.

Ansia. Necesidad subjetiva de un estímulo (p. ej., droga) que ocupa los pensamientos y sentimientos.

Ansiedad. Estado negativo de cavilación y preocupación relacionado con peligros potenciales en el futuro.

Ansiogénicos. Cualquier fármaco que aumenta la ansiedad; a menudo, el término se reserva para aquellas sustancias que tienen efectos ansiógenos específicos.

Ansiolíticos. Cualquier fármaco que reduce la ansiedad; un término que con frecuencia se reserva para aquellas sustancias que tienen efectos contrarios a la ansiedad.

Antagonista. Molécula química que ocupa y bloquea a un receptor de modo que otras moléculas (p. ej., fármacos agonistas inversos o ligandos neurotransmisores de ocurrencia natural) ya no pueden enlazarse ni activar al receptor.

Anterior. Hacia el frente.

Apetitivo. Fase motivacional de la conducta que implica el deseo de acercarse y obtener un reforzador biológico deseado (p. ej., alimentos y pareja); el proceso que reduce el gradiente espacial y temporal a un reforzador biológico.

Apetito. Estado central de carencia relacionado con algún estímulo deseado; la motivación para tener acceso a los alimentos e ingerirlos.

Apoptosis. Proceso de muerte celular, vital para la regulación sana de las células pero que, no regulada, puede conducir a efectos patológicos (p. ej., demencia o cáncer).

Aprendizaje asociativo. Procedimientos y procesos implicados en el aprendizaje de la asociación temporal y espacial entre dos estímulos.

Aprendizaje latente. Aprendizaje que ocurre de manera “silenciosa” y que sólo se manifiesta por medio de la conducta cuando el animal está motivado a la ejecución.

Aprendizaje procedimental. Aprendizaje involucrado en la adquisición de hábitos y habilidades motoras o de rutinas basadas en reglas que no implican concientizarse del material; sensible a las regularidades en la estructura de los estímulos.

Aprendizaje. Procedimiento o proceso involucrado en el cambio (o potencial de cambio) en la conducta como resultado directo de la exposición a regularidades de estímulos; cambio psicológico debido a la experiencia.

Aptitud inclusiva. La suma de la aptitud individual y de los efectos que las acciones de un individuo tienen sobre el éxito reproductivo de sus parientes genéticos.

Aptitud individual. Éxito reproductivo individual.

Aptitud. Valor del potencial reproductivo de un animal; parámetro utilizado para evaluar la probabilidad de evolución por la selección natural de conductas sociales (p. ej., malicia).

Ascendente. Una forma de procesamiento impulsado por datos que depende de los parámetros de los estímulos físicos; contrástese con el procesamiento “descendente”.

Asociación. Metodología utilizada para examinar la relación entre frecuencias alélicas y un fenotipo; es posible que la relación sea directa, donde un marcador de ADN es funcional y ocasiona la variación fenotípica, o indirecta, donde el marcador de ADN se encuentra cerca de un polimorfismo funcional que ocasiona la variación fenotípica.

Autoestimulación intracraneal (AEIC). Estimulación eléctrica del “centro de placer” del cerebro, conducida mediante electrodos implantados, y que es contingente a una respuesta instrumental.

Autorreceptor. Receptor presináptico que responde al neurotransmisor liberado por la célula presináptica.

Bastón. Tipo de receptor sensorial en la retina que se especializa en la información general carente de color.

Biología. El estudio de las formas vivientes, que implica su estructura, procesos y funciones.

Bomba sodio-potasio. Bomba que elimina el sodio (Na^+) de la célula y que incluye potasio (K^+).

Botón terminal. Sección de la neurona presináptica que libera el neurotransmisor en la sinapsis.

Campo receptivo. Región sobre la superficie receptiva (p. ej., piel) que puede excitar o inhibir a una neurona dada.

Cariotipo. Método de definición de cromosomas.

Causa distal. Causa última.

Causa proximal. Causa local o inmediata (p. ej., neurotransmisores).

Causalidad. Inferencia lógica de efectos a partir de causas; por lo general se logra a través de la manipulación experimental de variables y grupos de control que limitan el número de inferencias lógicas posibles.

Ceguera al cambio. Fenómeno perceptual de no advertir cambios importantes al cambiar las escenas visuales; se piensa que refleja el hecho de que la percepción no es tan sólo una representación del mundo que se construye de manera progresiva, donde tales cambios evidentes se notarían de inmediato.

Ceguera por falta de atención. Fenómeno de no advertir características del ambiente cuando la atención se encuentra dirigida hacia otros estímulos; demostrada de manera más impactante en el filme *Gorillas in our Midst*.

Células de la glía. Diversas formas de células de apoyo esenciales para el mantenimiento y funcionamiento efectivo de las neuronas (p. ej., vaina de mielina).

Células madre. Clase de células indiferenciadas que tienen el potencial para desarrollarse como cualquier tipo de célula (p. ej., neuronas o células cardíacas); la tecnología de células madre tiene enorme potencial para la regeneración de tejidos dañados, desde tejido cerebral hasta tejido cardíaco.

Cistrón. Tramo de ADN que abarca una región génica que contiene: *a*) exones, que son secuencias de codificación y *b*) intrones, que son secuencias de no codificación.

Clonación. Proceso común de hacer copias de un tramo específico de ADN, por lo general, un gen; en genética, la clonación no se refiere a la producción de un organismo completo.

Codificación. La correspondencia entre los parámetros de los estímulos físicos y el procesamiento dentro del sistema nervioso central.

Codificación de frecuencia. Información transmitida por la frecuencia de los potenciales de acción; se utiliza en diversos sistemas sensoriales para la discriminación entre estímulos.

Código genético. Mapeo de pares base triples de ADN sobre los 20 aminoácidos que comprenden las proteínas en la “expresión génica”.

Codón. Tripletta de pares base de ADN que codifican para un aminoácido; el gen se compone de una secuencia de codones.

Comorbilidad. La presencia de varios trastornos a un mismo tiempo.

Compuesto. Molécula constituida de partes más elementales.

Computación. Sistema de procesamiento de información matemáticamente definido que se piensa es fundamental al procesamiento cerebral (basado en la ciencia de la tecnología computacional); la perspectiva de que el procesamiento cerebro-mente se compone de algoritmos que computan información.

Computadora. Dispositivo computacional que implementa procedimientos matemáticos (algorítmicos) para el procesamiento de información; de manera más general, cualquier dispositivo que computa información independientemente de sus procedimientos.

Conciencia. Estado de apreciación subjetiva de eventos internos y externos; a menudo se divide en distintas categorías, pero es un concepto problemático rodeado de considerable controversia y debate.

Conciencia activa. Conciencia subjetiva del mundo externo y de los procesos psicológicos en curso; a menudo se utiliza como sinónimo de conciencia, pero se relaciona con sus cualidades perceptuales.

Concordancia. En genética, la presencia de un padecimiento particular en dos miembros de una familia (p. ej., gemelos); la discordancia se refiere a la falta de fenotipos comunes en miembros de una misma familia (p. ej., esquizofrenia en gemelos).

Condicionamiento clásico. Fortalecimiento de un vínculo asociativo entre dos estímulos, en virtud de un apareamiento sistemático que conduce a que el estímulo condicionado inicialmente neutral (EC; p. ej., luz) adquiera las propiedades de evocación de respuestas del estímulo incondicionado (EI; p. ej., comida); también se le conoce como condicionamiento pavloviano.

Condicionamiento operante. Tipo de aprendizaje instrumental en el que el reforzador se vincula con la conducta; se utiliza para “moldear” conductas complejas a partir de conductas más sencillas de ocurrencia natural.

Condicionamiento/aprendizaje instrumental. Forma de aprendizaje asociativo en el que la presentación de un estímulo (p. ej., comida) depende de una respuesta (p. ej., presionar una palanca).

Conducción saltatoria. Alternación entre potenciales de acción en los nódulos y una conducción de mayor velocidad por el flujo de iones entre iones; “saltar” entre nódulos.

Conducta exploratoria. Conducta de reunión de información que permite la evaluación del ambiente, por lo general controlada por una motivación apetitiva.

Confiabilidad. Medida de la consistencia de la medición.

Conos. Receptores sensoriales de codificación de color en la retina del ojo.

Consolidación. Proceso del fortalecimiento de la memoria después de la adquisición.

Constancia. Percepción de características constantes en objetos visuales a pesar de los cambios de tamaño en la retina.

Consumación. Fase de la conducta que implica el consumo del reforzador biológico final (p. ej., alimentación y cópula).

Contralateral. Del lado opuesto del cerebro; por lo general se relaciona con los sistemas sensoriales que se entrecruzan durante su paso hacia el cerebro.

Control jerárquico. La capacidad de que los niveles superiores (rostrales) del cerebro ejerzan control sobre niveles inferiores (más caudales); de importancia en el control cognoscitivo de los instintos básicos, motivación, emoción y conducta.

Cooperación. Actos altruistas que no tienen un pago recíproco de parte del receptor del acto.

Correlación genotipo-ambiente. Influencia genética al verse expuesto al ambiente; experiencias que se correlacionan con propensiones genéticas.

Corriente dorsal. Corriente de información visual que se dirige a la corteza parietal; implicada en el procesamiento de información “dónde”.

Corriente ventral. Corriente de información visual que ingresa a la corteza temporal; implicada en el procesamiento de información “qué”.

Corteza cerebral. Capa externa del cerebro; comprende surcos y protuberancias.

Cromosoma. Estructura que contiene las secuencias de ADN que forman los genes; todas las células (a excepción de los óvulos y espermatozoides, células “gametos”) contienen 23 pares de cromosomas, idénticos en varones y mujeres salvo por el par 23 que influye el sexo (X/Y).

Crónico. Duración a largo plazo de una enfermedad.

Delirio. Creencia que implica una grave interpretación equívoca de eventos, que es inmune a los argumentos razonados y a los hechos contrarios, y que es inconsistente con los antecedentes educativos o culturales del paciente.

Demencia. Enfermedad neurodegenerativa del cerebro que ocasiona alteraciones cognoscitivas (p. ej., que involucran a la memoria y a la atención), emocionales y de la personalidad.

Dependencia. Término técnico para la necesidad continua de administrar un fármaco a fin de evitar el síndrome de abstinencia.

Depresión a largo plazo (LTD). Cambio estructural y funcional en la membrana post-sináptica después de un aprendizaje, lo que sustenta el debilitamiento de las conexiones asociativas; véase “potenciación a largo plazo”.

Desarrollo. Alteración en estructura y función que se presenta al paso del tiempo; a menudo se le denomina “crecimiento”.

Descendente. Forma de procesamiento impulsado por conceptos que depende de niveles superiores de procesamiento para interpretar los estímulos físicos; contrástese con el procesamiento “ascendente”.

Despolarización. Cambio en la carga eléctrica a lo largo de la membrana del axón que sucede durante un potencial de acción.

Determinismo. Principio filosófico de que cada efecto tiene una causa identificable.

Dicigótico. Se refiere a dos cigotos (óvulos); “gemelos dicigóticos” se refiere a gemelos no idénticos o “fraternos”.

Diferenciación sexual. Desarrollo de órganos sexuales femeninos o masculinos y de los sistemas neurales que subyacen las conductas sexuales, incluyendo características sexuales secundarias (p. ej., vello púbico).

Diferenciación. Formación de células especializadas a partir de células madre más sencillas.

Disociación doble. Forma de inferencia que permite que se asignen funciones a estructuras cerebrales específicas: un daño al área X_1 altera la función Y_1 , pero deja intacta a la función Y_2 , mientras que un daño al área X_2 altera la función Y_2 , pero deja intacta a la función Y_1 .

Doble ciego. Estudio en el que ni el participante ni el experimentador/evaluador saben a qué condición (experimental o control) se ha asignado a los participantes; se utiliza para eliminar sesgos en el tratamiento o la evaluación.

Dolor de extremidades fantasma. Experimentación de dolor en una extremidad que ha sido amputada.

Dorsal. Hacia la parte trasera o superior de la cabeza.

Dualismo. Teoría filosófica de la relación entre mente y cerebro que afirma que lo físico y lo mental son dominios separados aunque interrelacionados; contraste el dualismo “metodológico” con el de “propiedad”: mente-cerebro son maneras diferentes de pensar acerca de y de comprender (“metodológico”) o son “cosas” fundamentalmente distintas (“propiedad”).

Efecto de bloqueo de Kamin (EBK). Bloqueo del desarrollo de un estímulo condicionado (EC) cuando se presenta en combinación con un segundo EC que antes se ha asociado con un estímulo incondicionado (EI).

Efecto organizacional. Alteración en la estructura que sucede durante el desarrollo a causa de la influencia hormonal.

Efactor. Músculo o glándula que lleva a cabo alguna función.

Efectos de activación. Un cambio en la sensibilidad o actividad de un sistema provocado por efectos hormonales (p. ej., motivación sexual); por lo general, depende de la disponibilidad de la hormona activadora.

Ejecutivo central. Sistema supervisor que regula los subsistemas de la “memoria de trabajo”.

Electroencefalografía (EEG). Estudio de la actividad eléctrica del cerebro mediante la colocación de electrodos de registro sobre el cuero cabelludo.

Elemento. Sustancia que no puede descomponerse en sustancias más pequeñas.

Embolia. Daño al cerebro y alteración del funcionamiento ocasionados por un bloqueo en el suministro de sangre o por la ruptura de un vaso sanguíneo; también conocida como “ataque cerebral” o “accidente vascular cerebral”.

Encendido (*kindling*). Proceso de activación intensificada de un sistema a causa de una activación anterior (puede ser de importancia en la enfermedad psiquiátrica).

Endofenotipo. Mediciones de laboratorio o indirectas que reflejan de mejor manera la patofisiología subyacente que el fenotipo superficial (p. ej., signos y síntomas en la esquizofrenia); también denominado “fenotipo intermedio” (p. ej., alteraciones de los movimientos oculares en la esquizofrenia).

Enfermedad de Alzheimer. Enfermedad neurodegenerativa común del sistema nervioso central; un tipo de demencia con una patología celular particular.

Enmascaramiento hacia atrás. Supresión de la percepción de un estímulo por medio de otro; método utilizado para obtener tiempos de presentación muy breves.

Enzima. Proteína que controla la velocidad de las reacciones químicas.

Epistasis. Efectos interactivos de los genes (es decir, la función de un gen depende de los niveles/alelos de otro gen); contrastese con los efectos genéticos aditivos; se desconoce el grado e importancia de las epistasis.

Escisión hemisférica. Separación quirúrgica de los dos hemisferios cerebrales mediante el corte del cuerpo caloso.

Especialización funcional. Procesamiento de funciones por áreas específicas de la corteza (p. ej., área de Broca y producción de lenguaje).

Espectro de la esquizofrenia. Continuo que va desde la esquizofrenia franca a los trastornos esquizotípicos de la personalidad y a la esquizotipia subumbral; se piensa que refleja un continuo genético de vulnerabilidad.

Esquizotipia. Medida de distribución normal de cogniciones y emociones tipo esquizoide en la población general; de fenotipo *esquizofrenia*; véase “espectro de la esquizofrenia”.

Estado central. Conjunto interno de procesos que no se pueden observar de manera directa pero que se infieren a partir de efectos conductuales (p. ej., preconditionamiento sensorial); un estado central (p. ej., excitación/emoción) tiene una amplia influencia sobre otros procesos.

Estado. Nivel temporal fisiológico/psicológico de activación y disposición a responder.

Esteroides. Clase de hormonas, incluyendo andrógenos y estrógenos, que actúa mediante afectar la expresión de genes en el núcleo de la célula.

Estimulación magnética transcraneal (EMT). Técnica para estimular la corteza mediante campos magnéticos; se puede utilizar en voluntarios sanos para evaluar los efectos de lesiones temporales de la corteza así como técnica terapéutica en la depresión.

Estímulo condicionado (EC). Estímulo que adquiere su poder para evocar una respuesta (RC) después de asociarse con un estímulo biológicamente significativo (es decir, un estímulo incondicionado; EI).

Estímulo incondicionado (EI). Estímulo (p. ej., comida) que tiene la capacidad de evocar una respuesta incondicionada (RI); reforzador biológico primario.

Estrés. Estado de efectos a largo plazo (crónicos) por exposición a estimulación aversiva en el que las reacciones corporales son desadaptativas o inadecuadas para manejar las demandas de los “estresantes”; “tensión” fisiológica/psicológica es un término más descriptivo para este estado anormal de funcionamiento; se hipotetiza que el estrés se induce por una combinación de *a*) cargas elevadas (p. ej., límites de tiempo reducidos), *b*) situaciones desfavorables (p. ej., tareas desestructuradas y ambiguas), y *c*) una falta de control (p. ej., baja autonomía); estos factores pueden ser reales o interpretados.

Estresantes. Estímulos aversivos que producen un estado de estrés; a menudo no los estímulos aversivos en sí, sino la reacción psicológica a los estímulos aversivos, que se encuentra influida por las expectativas y las estrategias de afrontamiento.

Estrógenos. Término utilizado para referirse a la clase de hormonas producidas por los ovarios femeninos.

Etología. El estudio de la conducta animal en su ambiente natural (una rama de la zoolo- gía).

Evolución lamarckista. Teoría plausible, pero objetivamente incorrecta de que la evo- lución sucede mediante la herencia de características adquiridas (p. ej., los cuellos alar- gados a causa del estiramiento se transmiten a las crías); contrástese con “selección natural”.

Evolución. El proceso de transmutación o transformación en el que los organismos cam- bian a través del proceso de selección natural; proceso aleatorio en el que las mutaciones genéticas que confieren ventajas reproductivas se heredan a generaciones futuras.

Excitación. Estado fisiológico de alerta que facilita la conducta subsiguiente y que se puede medir por medios psicofisiológicos (p. ej., EEG).

Exón. Secuencia de ADN que codifica para aminoácidos y que se transcribe en el ARN mensajero (contrástese con “intrón”).

Expresión génica. Encendido y apagado de genes que conduce a la producción de pro- teínas.

Extinción. Proceso del debilitamiento progresivo de una respuesta condicionada (RC) cuando la presentación del estímulo condicionado (EC; p. ej., luz) ya no se “refuerza” mediante el estímulo incondicionado (EI; p. ej., comida).

Fármaco. Químico derivado de forma exógena, no necesario para el funcionamiento normal de la célula y que tiene la capacidad de alterar el funcionamiento celular.

Farmacocinética. Estudio del curso temporal de un fármaco y sus metabolitos en el cuerpo.

Fecundidad. Valor (aptitud) reproductivo.

Fenomenología. Experiencia subjetiva de un trastorno desde el punto de vista del pa- ciente.

Fenotipo. La expresión de procesos biológicos en la conducta que se pueden observar y medir, pero que pueden tener complejas causas genéticas y ambientales; contrástese con “genotipo”.

Feromona. Químico aerotransportado que se utiliza como forma de comunicación entre los individuos de una especie; se cree que influye la excitación sexual; su papel en el caso de los seres humanos es controvertido.

Filogenia. Desarrollo e historia de una especie.

Fisura. Surco largo y profundo.

Fóvea. Área al centro de la retina que se especializa en el procesamiento de detalles finos.

Frecuencia. Número de ciclos por segundo (véase “amplitud”).

Frustración. Estado negativo experimentado cuando una recompensa se omite o se da por terminada; comparte muchas propiedades funcionales con el temor; una forma de decepción.

Gameto. Células sexuales: óvulos y espermatozoides.

Ganglio. Colección de cuerpos celulares de neuronas en el sistema nervioso periférico.

Ganglio de la raíz dorsal. Estructura que contiene los cuerpos celulares de las neuronas sensoriales.

Gen. Secuencia de ADN que codifica para polipéptidos y proteínas.

Gen autosómico. Un gen en cualquiera de los cromosomas a excepción del 23o. par X/Y que determina el sexo.

Gen candidato. Un gen que se presume está implicado en un fenotipo particular.

Gen dominante. Gen (alelo) que se expresa si está presente; contrástese con el “gen recesivo”; un alelo que produce un fenotipo particular cuando se encuentra presente en un estado heterocigótico.

Gen egoísta. Idea de que los genes son unidades de herencia que sólo tienen una única meta “egoísta” de replicarse según lo define la matemática de la evolución; los vehículos (es decir, organismos) construidos para este propósito de replicación existen en función de este fin “egoísta”.

Gen recesivo. Gen que se expresa únicamente cuando se encuentran presentes dos alelos.

Generalización. La observación de que una respuesta condicionada (RC) puede evocarse por medio de cualquier estímulo de la misma dimensión sensorial que el estímulo condicionado (EC); la forma de la curva de respuesta es una U invertida, con una respuesta máxima ante el EC y respuestas progresivamente más débiles a los demás estímulos a cada extremo de este valor máximo de estimulación.

Genética cuantitativa. Análisis estadístico de la influencia genética y no genética (ambiental) sobre un fenotipo; la metodología también se utiliza para analizar diferentes influencias ambientales (p. ej., ambientes compartidos y no compartidos); también denominada “genética conductual” o “genética estadística”; contrástese con la genética cualitativa.

Genética mendeliana. Conocimiento relacionado con la naturaleza de “partículas” de las unidades de herencia (genes).

Genética molecular. Estudio de la secuencia de ADN y su relación con la síntesis y estructura/función de las proteínas (también se conoce como “genética cualitativa”; contrástese con la “genética cuantitativa”).

Genoma. Composición genética de la especie/individuo.

Genotipo. Genoma completo del individuo; contenido en cada célula del cuerpo de forma idéntica (salvo mutaciones localizadas derivadas de la división celular).

Giro. Crestas observadas junto a los surcos (cisuras) del cerebro.

Glándula. Sitio en el que se producen y secretan las hormonas.

Gónadas. Testículos en el varón y ovarios en la mujer.

Gradiente de concentración. Diferencia en la concentración de dos o más sustancias que produce un efecto biológico (p. ej., concentraciones sodio/potasio en las neuronas).

Habituaición. Forma más sencilla de aprendizaje, que se define como el debilitamiento de la fuerza de una respuesta a causa de que el estímulo que evoca dicha respuesta se presente en repetidas ocasiones sin reforzarse; contraria a la sensibilización.

Hardware. Dispositivo físico-material en el que se implementan las instrucciones del *software* (programa) (véase “*software*”).

Hedonista. Calidad subjetiva de placer (afecto positivo).

Heredabilidad. *Estimado* de la proporción de varianza en un fenotipo que puede atribuirse a efectos genéticos.

Heterocigocidad. Diferentes versiones de genes (alelos) en los cromosomas.

Heterorreceptor. Receptor presináptico que responde a algún químico diferente al neurotransmisor liberado por la misma célula.

Hiperpolarización. Cambio en la carga eléctrica de la membrana del axón a un valor más negativo que el del potencial de reposo; sucede después de un potencial de acción.

Hipótesis de la dopamina. Importante hipótesis farmacológica de la esquizofrenia que relaciona los síntomas con un acceso de dopamina en vías dopaminérgicas específicas.

Hipótesis de selección grupal. Teoría que plantea que la conducta de los individuos evoluciona porque beneficia la aptitud reproductiva de la especie.

Holismo. Idea de que el todo es más que la suma de sus partes; afirmación de que los fenómenos psicológicos necesitan comprenderse desde la perspectiva de un procesamiento de sistema total (p. ej., percepciones gestalt).

Homocigocidad. Versiones idénticas de genes (alelos) en los cromosomas.

Homúnculo. Idea de un “hombrecito” dentro de la cabeza; utilizada para criticar la idea de que las imágenes se “ven” por algo dentro del cerebro; caricatura que muestra el grado de procesamiento cortical dedicado a los sistemas sensoriales y motores.

Homúnculo motor. Representación gráfica que muestra las áreas y tamaño relativo de la corteza motora dedicada a funciones motoras.

Homúnculo sensorial. Representación gráfica que muestra las áreas y tamaño relativo de la corteza motora dedicada a funciones sensoriales.

Hormona. Mensajero químico secretado al interior del torrente sanguíneo en una localización y que actúa sobre sitios en otras localizaciones; comparte ciertas similitudes con los neurotransmisores, pero tiene un número de características distintivas.

Ilusión. Distorsión de la percepción relativa a algún estándar objetivo; la percepción de algo que es real, pero que se percibe de una forma que no corresponde de manera fiel al estímulo o evento.

Imagen posterior. Ilusión visual experimentada a continuación de la terminación de un estímulo y después de una exposición prolongada (p. ej., debida a la fatiga de los receptores).

Imágenes por resonancia magnética (IRM). Técnica de neuroimagenología que produce imágenes de la estructura del cerebro mediante la medición de las diferencias en el flujo de oxígeno; el IRM funcional (IRMf) se utiliza para producir imágenes del cerebro durante la realización de tareas, revelando así cuáles áreas del cerebro se asocian con el desempeño de las tareas.

Impronta genética. Proceso mediante el cual un alelo en un locus dado se expresa de manera distinta, dependiendo de si se hereda del padre o de la madre.

Impulsado por conceptos. La influencia de los conceptos sobre el procesamiento de los estímulos físicos (p. ej., la categorización en la percepción visual); también conocido como procesamiento “descendente”; con frecuencia se le contrasta con “impulsado por datos”.

Impulsado por datos. Influencia de las características físicas de un estímulo sobre el procesamiento (p. ej., movimiento en la percepción visual); también conocido por procesamiento ascendente; a menudo se contrasta con “impulsado por conceptos”.

Incentivo. Estímulo que tiene el poder de evocar una motivación apetitiva.

Índice terapéutico. Proporción de *a*) la dosis de fármaco que produce el efecto deseado en 50 por ciento de los casos y *b*) la dosis de fármaco que produce efectos tóxicos en 50 por ciento de los casos; medición de la seguridad de un medicamento.

Información. Término técnico que se refiere al flujo de información en un sistema de procesamiento y que tiene que ver con el grado al que se reduce la incertidumbre por medio del mensaje; a menudo se define en términos del “bit” (del inglés, *binary digit*), que es la cantidad de información que reduce la incertidumbre a la mitad.

Inhibición latente (IL). Retraso de la capacidad de asociación estímulo-estímulo cuando uno de tales estímulos se ha “preexpuesto” de manera anterior (es decir, se presenta sin consecuencia/reforzamiento alguno); se piensa que la IL refleja un desvío condicionado de la atención al estímulo preexpuesto.

Inhibición lateral. Inhibición entre las regiones de una superficie sensorial.

Inhibición prepulso. Inhibición de la fuerza de respuesta a un estímulo de sobresalto cuando dicho estímulo se precede muy brevemente por un estímulo más débil (es decir, el prepulso).

Integrados, programados, preprogramados (*hard-wired*). Sistemas neuronales y conexiones sinápticas con poca flexibilidad que presentan un alto grado de consistencia entre individuos.

Interacción genotipo-ambiente. Sensibilidad genética o susceptibilidad a los ambientes.

Interaccionismo. La combinación de “cosas” diferentes (p. ej., procesos) que producen un nivel de complejidad de orden superior; toma distintas formas con implicaciones filosóficas radicalmente diferentes.

Interneurona. Neurona que conecta neuronas sensoriales y motoras.

Intrón. Secuencia de ADN *dentro* de un gen que no codifica para aminoácidos.

Ipsilateral. Del mismo lado del cerebro; por lo general utilizado en relación con los sistemas sensoriales.

Lateral. Hacia un lado; alejado de la línea media.

Lateralización. Asimetría cortical en la que un hemisferio representa un papel más importante en el procesamiento funcional (p. ej., lenguaje y el hemisferio izquierdo).

Lesión. Alteración del funcionamiento de una parte del cerebro bien sea a través de un daño experimental (p. ej., ablación) o accidental.

Ley de todo o nada. El potencial de acción o bien se descarga o no lo hace, y no tiene una magnitud graduada; la magnitud del potencial de acción es independiente de la intensidad del estímulo evocador.

Ligamiento. Metodología utilizada para determinar el patrón de herencia genética subyacente a un fenotipo; técnica utilizada para detectar ligamiento entre marcadores de ADN y un fenotipo (la proximidad cercana de loci en un cromosoma no se reparte de manera independiente en el momento de la reproducción, de modo que no se pierde a lo largo de las generaciones).

Ligando. Sustancia neurotransmisora de ocurrencia natural.

Líquido cefalorraquídeo (LCR). Líquido que llena los ventrículos del cerebro y el canal central de la médula espinal; su función es reducir la presión sobre la base del cerebro.

Locus. Sitio de un gen específico en un cromosoma (latín para “lugar”).

Locus de rasgos cuantitativos. Un gen dentro de un sistema de genes múltiples que contribuye una influencia relativamente pequeña, pero importante, a un fenotipo.

Maduración. Cambios en la estructura y función del sistema nervioso a causa del desarrollo; a menudo se le contrasta con el aprendizaje.

Magnetoencefalograma (MEG). Técnica para medir la actividad eléctrica del cerebro; tiene un alto grado de resolución temporal y combina las ventajas temporales del EEG con las ventajas espaciales del IRM.

Malicia. Disminución de la aptitud de alguien más sin un aumento o, incluso, con una disminución en la aptitud propia (en los casos en que se presenta una disminución, la malicia sólo podría evolucionar en los casos en que no representara una disminución de la aptitud inclusiva).

Marcador de ADN. Polimorfismo en el ADN que se utiliza para identificar secuencias de ADN al refinar la búsqueda de genes específicos en cromosomas específicos.

Marcador genético. Localización en una secuencia de ADN que puede cortar la secuencia en localizaciones conocidas; se utiliza para reducir la región de búsqueda para el gen específico de interés.

Materia blanca. Área del sistema nervioso compuesto primordialmente por nervios mielinizados.

Materia gris. Áreas del sistema nervioso con una elevada densidad de células nerviosas y dendritas (contrástese con “materia blanca”).

Médula espinal. Columna de neuronas dentro de la columna vertebral.

Membrana. Estructura que rodea a una célula.

Meme. Unidad de autorreplicación de la cognición, primero propuesto por Dawkins (1976) como la unidad de transmisión cultural; el estudio de los memes es la “memética”; sigue siendo una idea polémica.

Memoria. Cambio en el sistema nervioso a causa del aprendizaje que afecta la recuperación subsiguiente de información.

Memoria a corto plazo (MCP). Almacenaje de capacidad limitada para la retención de material por breves periodos (segundos a minutos) de tiempo.

Memoria a largo plazo (MLP). Memoria que se conserva a través de largos periodos, desde minutos hasta años.

Memoria declarativa. Tipo de memoria que implica el conocimiento consciente de algo; aquello que se puede “declarar” en forma verbal.

Memoria episódica. Memoria de episodios o experiencias personales específicas.

Memoria explícita. Memoria accesible a la conciencia activa; similar a la “memoria declarativa”; opuesta a la “memoria implícita”.

Memoria implícita. Memoria no accesible a la conciencia activa; similar a la “memoria procedimental”; contrástese con la “memoria explícita”.

Memoria procedimental. Formas de cambios estructurales implicados en la retención de información procedimental (p. ej., hábitos y habilidades motoras).

Memoria semántica. Memoria para los significados (p. ej., un perro es un animal).

Mensajero secundario. Químico activado por un neurotransmisor que inicia procesos en diversas áreas de la neurona; el neurotransmisor es el mensajero “primario”.

Mente. Término ambiguo con diversos significados; aquí se utiliza para referirse a los productos de la computación del cerebro, sean conscientes o no conscientes.

Método Sanger. Técnica sencilla y elegante utilizada para identificar los pares base de una secuencia de ADN, nombrada por su inventor; herramienta de uso primordial del Proyecto del Genoma Humano, misma que permitió un alto rendimiento una vez mecanizada.

Microarreglos. Técnica utilizada para identificar genes activados en una muestra de tejido.

Microelectrodo. Electrodo minúsculo que puede registrar y estimular a una sola neurona.

Mielina. Célula grasa de la glía que cubre el axón de la neurona para acelerar la conducción nerviosa.

Modelo animal. El uso de animales no humanos para modelar características importantes de procesos humanos (p. ej., procesos dopaminérgicos subyacentes a la prominencia de estímulos implicada en la esquizofrenia).

Módulo. Sistema dedicado de procesamiento de información relativamente autónomo y entregado a la computación de una meta específica.

Molécula. Trozo más pequeño posible de un compuesto que retiene las propiedades del mismo.

Molecular. Detalle fino de estructura y procesos (p. ej., genética molecular).

Monismo. Afirmación filosófica de que la mente y el cerebro son reflexiones de una “cosa” subyacente (p. ej., material físico).

Monoamina. Clase de neurotransmisores, incluyendo dopamina, serotonina (5-HT) y norepinefrina.

Monocigótico. Se refiere a un solo cigoto (óvulo); gemelos monocigóticos se refiere a los gemelos idénticos.

Mutación. Cambio en la secuencia de ADN en un gen que altera la producción de proteínas; la fuente de variación (aleatoria) que permite la reproducción diferencial de individuos y que subyace a la evolución por selección natural.

Negligencia. Alteración neuropsicológica ocasionada por un daño cerebral que ocasiona que el paciente ignore parte del mundo sensorial (p. ej., el campo visual izquierdo).

Negligencia visual. Padecimiento neuropsicológico clínico que implica ignorar un campo sensorial (p. ej., el campo visual izquierdo).

Nervio aferente. Un nervio que comunica información hacia un sitio determinado; por ejemplo, una neurona sensorial (del latín *affere* “traer hacia”).

Nervio. Haz de axones en el sistema nervioso periférico.

Nervios craneales. Los nervios que conectan los sensores y músculos periféricos con el cerebro (p. ej., músculos faciales) que no pasan a través de la médula espinal.

Nervios eferentes. Nervios que comunican información desde un sitio determinado; por ejemplo, neuronas motoras (del latín *effere*, “llevar hacia”).

Neurocientífico. Persona con conocimientos y capacitación avanzados en las neurociencias; en ocasiones, también capacitado como psiquiatra o psicólogo, en especial cuando se dedica al campo de las relaciones cerebro-conducta.

Neurofisiología. Campo de estudio que utiliza herramientas experimentales de investigación, incluyendo técnicas invasivas tales como el registro/estimulación mediante electrodos implantados en el cerebro y lesiones.

Neurogénesis. Proceso de generación y regeneración neuronal.

Neurohormona. Químico que se asemeja tanto a una hormona como a un neurotransmisor, liberada por las neuronas y transportada por vía sanguínea.

Neuroimagenología. Conjunto de técnicas que permite la medición del volumen y de la actividad funcional del cerebro.

Neuroimagenología estructural. Neuroimagenología que implica la medición de la estructura y volumen cerebral; contrástese con la “neuroimagenología funcional”.

Neuroimagenología funcional. Neuroimagenología que implica la medición de la actividad cerebral durante la realización de alguna tarea; contrástese con “neuroimagenología estructural”.

Neuromodulador. Químico (neurohormona o neurotransmisor) que tiene un efecto difuso sobre neuronas específicas y que influye el tono general de las mismas.

Neurona. Tipo especializado de célula en el sistema nervioso que comunica información por medio de la neurotransmisión química.

Neurona motora. Neurona que transmite una señal nerviosa a un músculo.

Neurona nociceptiva. Neurona con una punta sensible al daño tisular, que comunica un potencial de acción que conduce a la experimentación del dolor.

Neurona sensorial. Neurona sensible a la información proveniente del mundo externo o del interior del cuerpo.

Neuropsicología. Relación entre estructura neurofisiológica y función psicológica.

Neurosis. Colección de trastornos psicológicos que principalmente involucran alguna forma de ansiedad o depresión.

Neuroticismo. Rasgo importante de personalidad que refleja una mayor probabilidad de neurosis.

Neurotransmisor. Sustancia química que comunica información de una neurona a otra (o a un músculo) a través de la brecha sináptica.

Nódulo de Ranvier. Sección corta y no mielinizada del axón.

Nosología. Clasificación y descripción de trastornos mentales.

Núcleo. Estructura dentro de la célula que contiene a los cromosomas; conjunto de cuerpos celulares en el cerebro.

Onda theta. Onda EEG asociada con actividad del hipocampo.

Ontogenia. Historia del crecimiento del individuo; a menudo se contrasta con la filogenia.

Opioide. Clase de fármacos con efectos que se asemejan a los de la morfina y la heroína.

Pangénesis. Teoría (errónea) del mecanismo de herencia, postulado por Darwin antes de que se reconociera ampliamente el trabajo de Mendel.

Paradoja neurótica. Observación de que las respuestas clásicamente condicionadas en la neurosis no pasan por el proceso esperado de extinción una vez que se ha retirado el estímulo aversivo incondicionado.

Parentesco genético. Proporción de heredabilidad compartida que se tiene por descendencia común; de manera más general, el traslape de variabilidad genética entre dos individuos (p. ej., hermanos = 0.5).

Patofisiología/fisiopatología. Proceso fisiológico patológico que subyace a los trastornos.

Penetrancia. Grado de expresividad de un gen; el grado al que la expresión del gen depende de los factores ambientales; la proporción de individuos con un genotipo específico quienes manifiestan dicho genotipo a nivel fenotípico.

Personalidad. Diferencias individuales en conducta, cognición, emoción y motivación que reflejan la actividad funcional de sistemas importantes (p. ej., sistemas motivacionales de acercamiento y evitación) que dominan las funciones psicológicas y que influyen un amplio rango de conductas; los conjuntos relativamente independientes de estas diferencias individuales se conocen como “rasgos” (contrástese con “estado”).

Placebo. Efectos de una sustancia neutral que se basan en expectativas y creencias (p. ej., alivio del dolor); se desconoce el mecanismo preciso pero se piensa que está relacionado con el proceso natural de curación.

Plasticidad neuronal. Capacidad del cerebro para la reorganización neuronal y sináptica, fundamental para la representación fisiológica del aprendizaje.

Plasticidad. Flexibilidad del sistema nervioso central para alterar su estructura con base en el aprendizaje/experiencia.

Polimorfismo. Locus con dos o más alelos; variación en la población a nivel de locus específico.

Posterior. Hacia la parte de atrás.

Postsináptico. Dendritas de una neurona receptora.

Potenciación a largo plazo (LTP). Cambio estructural y funcional en la membrana postsináptica posterior al aprendizaje, lo que sustenta el fortalecimiento de las conexiones asociativas; véase “depresión a largo plazo”.

Potencial de acción. La descarga todo o nada de actividad eléctrica que va del montículo axonal hacia los botones terminales del axón; una forma de “señal nerviosa”.

Potencial de membrana. Voltaje eléctrico que recorre la membrana celular.

Potencial de reposo. Potencial de la membrana de una neurona cuando no está conduciendo un potencial de acción.

Potencial evocado (PE). Respuesta EEG ante un evento o estímulo evocador; cuando se vincula con un estímulo experimental, se le conoce como “potencial relacionado con eventos” (PRE); se mide realizando una suma a partir de varios ensayos a fin de aislar respuestas sistemáticas del ruido eléctrico.

Potencial graduado. Señal nerviosa que varía de acuerdo con la intensidad del estímulo evocador (contrástese con “potencial de acción” y “ley de todo o nada”).

Prealimentación. Acción que anticipa la respuesta apropiada en el periodo inmediatamente subsiguiente; contrástese con “retroalimentación”.

Precondicionamiento sensorial. Fenómeno conductual observado cuando se asocian dos estímulos sin reforzarlos para que después uno de estos estímulos entre en una relación de condicionamiento clásico; el precondicionamiento sensorial consiste del hecho de que ahora, cuando se presenta el estímulo no ingresado en esta relación de condicionamiento clásico, se puede observar que también evoca la respuesta condicionada (RC); se piensa que refleja una forma “silenciosa” de aprendizaje en virtud de la mera asociación temporal.

Presináptico. Botones terminales de la neurona liberadora.

Procesamiento controlado. Procesamiento que implica esfuerzo y recursos atencionales, en ocasiones se le relaciona con la conciencia activa.

Procesamiento en línea. Acciones reflejas de bajo nivel que son rápidas y que no dependen de un procesamiento atencional controlado; contrástese con el “procesamiento fuera de línea”.

Procesamiento fuera de línea. Acciones de alto nivel que son lentas y que dependen de un procesamiento atencional controlado; contrástese con el “procesamiento en línea”.

Procesos automáticos. Procesos cognoscitivos que suceden sin conciencia activa ni esfuerzo.

Programa de reforzamiento. Relación entre las respuestas instrumentales y la entrega de reforzadores; los programas primordiales se basan en “intervalos” de tiempo o “ra-

zón” de tarea, y los programas más complejos contienen alguna combinación de estos dos tipos básicos de programa.

Prominencia del incentivo. Valor de un estímulo de incentivo, medido en términos de su poder para evocar una motivación apetitiva.

Propiedades emergentes. Idea filosófica que postula que surgen propiedades nuevas a cada nivel de complejidad organizacional; el todo es más que la suma de sus partes.

Prosopagnosia. Padecimiento neuropsicológico clínico que implica un déficit en el reconocimiento de caras.

Proteína. Estructura química resultante de la expresión de los genes.

Prótesis. Uso de dispositivos artificiales para reemplazar extremidades y órganos disfuncionales; ahora se ha extendido a estructuras cerebrales (p. ej., hipocampo).

Prueba estandarizada. Prueba cuidadosamente desarrollada de funciones psicológicas que se “estandariza” de dos maneras: *a*) en el procedimiento de su aplicación; y *b*) en la disponibilidad de datos de puntuación de la prueba de poblaciones relevantes contra los que se comparan las puntuaciones de los pacientes; la construcción y estandarización de las pruebas comprende el campo de la psicometría.

Prueba neuropsicológica. Prueba estandarizada diseñada para evaluar funciones psicológicas; se utiliza para realizar diagnósticos de daño cerebral y para diseñar y evaluar programas de rehabilitación.

Prueba Stroop. Prueba neuropsicológica que mide la interferencia atencional; la prueba estándar requiere que se indique verbalmente el color de tinta con el que están escritos los nombres de diferentes colores; la prueba Stroop modificada utiliza palabras emocionales como fuente de distracción.

Psicofarmacogenética. Estudio de las diferencias individuales genéticamente relacionadas en respuesta a fármacos, en especial en relación con fármacos psicoactivos; “farmacogenética” es el término más general para las diferencias individuales de todos tipos de efectos farmacológicos.

Psicofarmacología. Estudio de la acción y efectos de los químicos sobre los procesos psicológicos.

Psicofisiología. Estudio de los procesos y estados psicológicos a partir de mediciones tomadas sobre la superficie del cuerpo.

Psicogenómica. Estudio de las bases genéticas de los procesos psicológicos, incluyendo procesos no manifiestamente aparentes en la conducta (p. ej., condicionamiento sensorial); también se le conoce como genética conductual.

Psicología. Estudio de la cognición, emoción, motivación y conducta en todas sus formas tanto normales como anormales; a menudo se utiliza para referirse al estudio de la “mente”.

Psicólogo. Persona capacitada en el estudio de la cognición, emoción, motivación y conducta humana; por lo general cuenta con un grado académico avanzado en una de las diversas especialidades (p. ej., psicología clínica o forense) o con un grado de investigación (p. ej., doctorado).

Psiconeuroinmunología. Estudio de la interacción entre procesos psicológicos, neurológicos e inmunes.

Psicopatología. Estudio de las enfermedades de la mente.

Psicosis. Número de graves trastornos psiquiátricos que implica una pérdida de contacto con la realidad (p. ej., delirios, esquizofrenia).

Psiquiatría. Rama de la medicina que trata las enfermedades mentales; un psiquiatra es un médico que se especializa en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades mentales, que puede recetar medicamentos y que tiene el poder legal de hospitalizar pacientes sin su consentimiento (véase “psicólogo” y “neurocientífico”).

Qualia. Cualidades subjetivas de percepciones conscientemente experimentadas (p. ej., rojez).

Rama parasimpática. Rama del sistema nervioso autónomo (SNA); implicado en funciones “reposo-digestión”; con funciones opuestas a la rama simpática del SNA.

Rama simpática. Rama del sistema nervioso autónomo (SNA); implicada en funciones “pelea-huida”; funciones opuestas a la rama parasimpática del SNA.

Reacción en cadena de la polimerasa (RCP). Técnica utilizada ampliamente en la genética molecular para la clonación de secuencias de ADN a fin de producir cantidades suficientes para un análisis posterior de la secuencia y de su función.

Recaptación. Reabsorción de un neurotransmisor por la terminal presináptica.

Receptor. *a)* Estructura de una célula ocupada por neurotransmisores que afectan el funcionamiento de la misma; *b)* la punta de una neurona sensorial sensible a estímulos físicos.

Receptor ionotrópico. Tipo de receptor cuyo enlazamiento con un neurotransmisor conduce a la activación por medio de canales iónicos; implicado en la acción rápida de neurotransmisores.

Receptor metabotrópico. Tipo de receptor cuyo enlazamiento con un neurotransmisor conduce a la activación por medio de proteínas de señal y proteínas G; implicado en la acción lenta de los neurotransmisores.

Receptor sensorial. Célula que detecta estímulos físicos y transduce la información a potenciales de acción.

Recombinación. Redistribución de genes durante la reproducción que conduce a una diversidad conductual.

Recompensa. Resultado de una conducta que conduce a la experimentación de placer, lo que ocasiona un aumento en la probabilidad de la conducta con la cual es contingente la recompensa.

Recuperación. La activación de la memoria para obtener acceso a la información almacenada.

Red neural. Sistema computacional de unidades de procesamiento conectadas entre sí en una red altamente integrada que aprende la asociación entre estímulos de entrada y salidas blanco; se utiliza para una amplia variedad de propósitos, desde reconocimiento de patrones hasta el modelamiento de procesos psicológicos complejos; en neurociencia, las redes neurales se utilizan para modelar procesos neuronales verdaderos a fin de desarrollar simulaciones adecuadas para la generación y comprobación de hipótesis.

Reduccionismo. Teoría filosófica que argumenta que la conducta puede explicarse a partir de la acción de procesos biológicos de bajo nivel (p. ej., conexiones neuronales).

Reflejo de sobresalto. Reacción defensiva a un estímulo intenso (p. ej., ruido estridente), que comprende una onda esquelético-muscular que viaja a lo largo del cuerpo; de

manera conveniente, se puede medir a través del reflejo de parpadeo en los seres humanos y con un sobresalto corporal completo en los roedores.

Reforzamiento. Procedimiento experimental utilizado para fortalecer una conducta; proceso teórico implicado en el fortalecimiento de asociaciones estímulo-respuesta.

Reforzamiento negativo. Terminación o ausencia de un estímulo (p. ej., choque eléctrico) contingente a una respuesta instrumental y que fortalece la probabilidad de la emisión futura de dicha respuesta.

Reforzamiento positivo. Presentación de un estímulo (p. ej., comida) contingente a una respuesta instrumental que fortalece la probabilidad de la emisión futura de dicha conducta.

Regla de Hebb. Principio que afirma que si una neurona recibe una entrada de otra neurona y si ambas neuronas se encuentran altamente activadas y tienen el mismo signo (ya sea excitatorio o inhibitorio), entonces se fortalecerá la carga entre las neuronas.

Regulación ascendente. Sensibilización de receptores normalmente producida por un aumento en su número.

Regulación descendente. Desensibilización de receptores, normalmente producida por una reducción en su número.

Representación topográfica. Las áreas adyacentes de las superficies sensoriales (p. ej., retina) se encuentran representadas en áreas adyacentes en el cerebro (p. ej., corteza visual).

Respuesta condicionada (RC). Respuesta evocada por el estímulo condicionado (EC) después de un condicionamiento/aprendizaje pavloviano; también se relaciona con la respuesta condicionada *emocional*, que es un estado central condicionado que se puede medir de manera indirecta por medio de la supresión de respuestas durante una conducta operante.

Respuesta incondicionada (RI). Respuesta innata que no requiere aprenderse (p. ej., la salivación).

Respuesta prepotente. Respuesta con fuertes probabilidades de evocación por medio de los estímulos adecuados.

Retroalimentación negativa. Indicación de una desviación de un estado deseado y presente que conduce a ajustes en el sistema diseñado para reducir señales de error.

Ritmo circadiano. Ritmo con una periodicidad aproximada de 24 horas y que está implicado en el ciclo sueño-vigilia.

Selección natural. La selección de fenotipos favorecidos por la Naturaleza, que conduce a la reproducción diferencial y a la herencia de los genes que subyacen al fenotipo; se considera el medio por el que sucede la evolución; proceso similar al de la domesticación de animales, pero el selector no es el criador, sino los retos de la Naturaleza, que algunos fenotipos pueden manejar mejor que otros.

Selección por parentesco. Conductas dirigidas al aumento de la supervivencia y fecundidad (aptitud) de individuos genéticamente relacionados.

Selección sexual. Variación de la selección natural en la que la fuente de presión selectiva es la preferencia de parejas sexuales (p. ej., la preferencia femenina por varones fuertes).

Sensibilización conductual. Forma de condicionamiento pavloviano que conduce a un aumento de actividad en un ambiente específico como resultado de una acción farmacológica en el mismo ambiente.

Sensibilización. Aumento en la sensibilidad de un sistema, ocasionado por exposición a un estímulo nocivo.

Sentidos somáticos. Sistema sensorial involucrado en el procesamiento de estímulos en los tejidos y órganos del cuerpo (p. ej., sentido del tacto).

Sexo. Método de reproducción que involucra la combinación de ADN a partir de dos variantes de una especie (hembras y machos).

Sinapsis. Brecha entre las neuronas por la que se difunden los neurotransmisores; también conocida como “brecha sináptica”.

Sinapsis de Hebb. Cambios estructurales que suceden entre las sinapsis a causa del aprendizaje.

Sinestesia. Padecimiento que se observa en personas por lo demás normales que consiste en una anormalidad en el procesamiento sensorial; una entrada en una modalidad (p. ej., escuchar una palabra), conduce a una experiencia en otra modalidad (p. ej., color); también puede encontrarse dentro de una misma modalidad (p. ej., ver una palabra produce una percepción de color).

Síntesis de proteínas. Construcción de las proteínas expresadas por los genes.

Sistema inmune. Sistema de defensa en contra de los patógenos (p. ej., virus) y células cancerosas; tiene relación importante con el sistema nervioso central y con el sistema neuroendocrino.

Sistema límbico. Región en el cerebro anterior que comprende un número de estructuras involucradas en la emoción, procesos motivacionales, aprendizaje y memoria, incluyendo: el hipocampo, el fórnix y la amígdala.

Sistema nervioso. La totalidad del sistema neural, incluyendo el cerebro, la médula espinal y el sistema nervioso periférico (es decir, sistema nervioso somático y autónomo).

Sistema nervioso autónomo (SNA). Parte del sistema nervioso periférico (SNP), que regula los procesos internos del cuerpo; se divide en las ramas simpática y parasimpática.

Sistema nervioso central (SNC). El cerebro y la médula espinal.

Sistema nervioso periférico. Compuesto del sistema nervioso somático y del sistema nervioso autónomo fuera del sistema nervioso central.

Sistema nervioso somático (SNS). Parte del sistema nervioso periférico que interactúa con el ambiente externo (p. ej., receptores sensoriales).

Sistema neuroendocrino. Sistema responsable de la acción de las hormonas dentro del cuerpo, incluyendo órganos y tipos de hormonas.

Software. Conjunto de instrucciones que integra un programa de computación independiente del dispositivo en el que se implementa (véase “*hardware*”).

SRAA. Sistema reticular activador ascendente; un sistema de proyecciones ascendentes provenientes del tallo cerebral que modula la sensibilidad y reactividad del cerebro a los estímulos; implicado en el ciclo vigilia-sueño y en los efectos de desempeño basados en la excitación.

Sumación espacial. Sumación de los efectos de la actividad de varias neuronas sobre una sola neurona (véase “sumación temporal”).

Sumación temporal. Combinación de efectos de más de una entrada sináptica en diferentes momentos (véase “sumación espacial”).

Superior. Por encima de otra parte.

Supervivencia del más apto. Término acuñado por Herbert Spencer, adoptado por Charles Darwin, para referirse a los valores de viabilidad y fecundidad de los individuos mejor adaptados para las demandas ambientales.

Supresión condicionada del sistema inmune. Supresión del sistema inmune ocasionada por un estímulo condicionado (EC; p. ej., el olor a hospital) que se ha apareado con un estímulo incondicionado aversivo (fármaco que provoca náuseas).

Surco central. Hendidura de gran tamaño que separa a las cortezas frontal y parietal.

Surco. Hendiduras (fisuras) que se observan en el cerebro (también denominadas “cisureas”).

Temor. Estado negativo de peligro inminente relacionado con estímulos aversivos que se encuentran cercanos ya sea de manera temporal o espacial; el estado negativo que motiva una evitación/huida inmediata.

Teoría de identidad. Teoría filosófica que argumenta que cada evento mental se acompaña de un evento cerebral.

Teoría de la puerta de control. Teoría de Melzack y Wall (1965 y 1984), que propone que existe una “puerta” sensorial en la médula espinal que controla el paso de señales nociceptivas (de dolor).

Tomografía (axial) computarizada (TC/TAC). Procedimiento de rayos X para obtener neuroimágenes de la estructura del cerebro.

Tomografía por emisión de positrones (TEP). Técnica de neuroimagenología utilizada para medir el metabolismo y flujo sanguíneo en el cerebro; útil para la identificación de la localización de los efectos de fármacos en el cerebro.

Transducción. Traducción de la estimulación proveniente de los estímulos sensoriales en señales eléctricas.

Transportador. Proteína de la membrana responsable de la recaptación del neurotransmisor a partir de la brecha sináptica.

Umami. Quinto tipo de receptor del gusto sensible al glutamato monosódico que se descompone durante la cocción del ácido glutámico; utilizado comúnmente como aditivo en alimentos para realzar el sabor de la comida.

Umbral. Nivel de estimulación suficiente para desencadenar una respuesta (p. ej., potencial de acción de todo o nada en el montículo axonal).

Umbral de dos puntos. Distancia mínima entre dos puntos sobre la superficie sensorial que pueden detectarse/discriminarse; mientras más corta la distancia, mayor la agudeza sensorial.

Umbral sensorial. Nivel mínimo de estimulación sensorial necesaria para niveles de detección/discriminación por encima del azar.

Validez. El grado al que una medición se relaciona con el constructo que pretende medir.

Varianza genética aditiva. Diferencias individuales ocasionadas por los efectos independientes de alelos que se “suman” en sus efectos (compare con la “varianza genética no aditiva”).

Varianza genética no aditiva. Diferencias individuales que se deben a los efectos de alelos (dominancia) o de loci (epistasia) que interactúan con otros alelos o loci.

Ventral. Hacia la parte inferior del cerebro.

Ventrículos. Espacios en el cerebro llenos de líquido cefalorraquídeo.

Vesícula. Ampolla cercana a la terminal del axón llena de un neurotransmisor.

Viabilidad. Valor de supervivencia.

Vinculación. El proceso de combinación de corrientes separadas de información en una percepción unificada; el proceso involucrado en la combinación de información para formar la unidad (experiencial) de la conciencia.

Visión ciega. Padecimiento neuropsicológico clínico que implica una capacidad preservada en personas subjetivamente ciegas para desempeñar tareas conductuales a niveles superiores al azar.

Zombi. Creación filosófica para incluir la posibilidad de que algunas personas puedan no tener conciencia, a pesar de las apariencias; importante creación cuando se consideran las funciones de la conciencia.

Referencias

- Abramson, L. Y., Seligman, M. E. P. & Teasdale, J. D. (1978). Learned helplessness in humans: Critique and reformulation. *Journal of Abnormal Psychology*, 87, 49-74.
- Adams, D. B., Gold, A. R. & Burt, A. D. (1978). Rise in female-initiated sexual activity at ovulation and its suppression by oral contraceptives. *New England Journal of Medicine*, 299, 1145-50.
- Adler, L. E., Hoffer, L. D., Wiser, A. & Freedman, R. (1993). Normalization of auditory physiology by cigarette smoking in schizophrenic patients. *American Journal of Psychiatry*, 150, 1856-61.
- Aitchison, K. J. & Gill, M. (2003). Pharmacogenetics in the postgenomic era. In R. Plomin, J. C. DeFries, I. W. Craig & P. McGuffin (eds), *Behavioral Genetics in the Postgenomic Era*. Washington, DC: American Psychiatric Press.
- Alcock, J. (2001). *The Triumph of Sociobiology*. Oxford: Oxford University Press.
- Aleksander, I. & Morton, H. (1995). *An Introduction to Neural Computing*. London: Thomson Computer Press.
- Allen, N. B., Trinder, J. & Brennan, C. (1999). Affective startle modulation in clinical depression: Preliminary findings. *Biological Psychiatry*, 46, 542-50.
- American Psychiatric Association. (2000). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Fourth edition): DSM-IV-R*. Washington, DC: American Psychiatric Association.
- Anderson, B. & Harvey, T. (1996). Alterations in cortical thickness and neuronal density in the frontal cortex of Albert Einstein. *Neuroscience Letters*, 210, 161-4.
- Andersson, M. (1994). *Sexual Selection*. Princeton, NJ: Princeton University Press.
- Andreasen, N. C., Paradiso, S. & O'Leary, D. S. (1998). 'Cognitive dysmetria' as an integrative theory of schizophrenia: A dysfunction in cortical-subcortical-cerebellar circuitry? *Schizophrenia Bulletin*, 24, 203-18.
- Arai, Y., Ijuin, T., Takenawa, T., Becker, L. E. & Takashima, S. (2002). Excessive expression of synaptotagmin in brains with Down syndrome. *Brain and Development*, 24, 67-72.
- Arancio, C., Perna, G., Caldirola, D., Gabriele, A. & Bellodi, L. (1995). Carbon dioxide-induced panic in twins: Preliminary results. *European Neuropsychopharmacology*, 5, 368.
- Araque, A., Parpura, V., Sanzgiri, R. P. & Haydon, P. G. (1999). Tripartite synapses: Glia, the unacknowledged partner. *Trends in Neurosciences*, 22, 208-15.

- Armony, J. L., Cohen, J. D., Servan-Schreiber, D. & LeDoux, J. E. (1995). An anatomically constrained neural network model of fear conditioning. *Behavioral Neuroscience*, 190, 246-57.
- Arolt, V., Lencer, R., Nolte, A., Muller-Myhsok, B., Purmann, S., Schurmann, M., Leutelt, J., Pinnow, M. & Schwinger, E. (1996). Eye tracking dysfunction is a putative phenotypic susceptibility marker of schizophrenia and maps to a locus on chromosome 6p in families with multiple occurrence of the disease. *American Journal of Medical Genetics*, 67, 564-79.
- Arseneault, L., Cannon, M. & Murray, R. M. (2004). Causal association between cannabis and psychosis: Examining the evidence. *British Journal of Psychiatry*, 184, 110-17.
- Asfaw, B., Gilbert, W. H., Beyene, Y., Hart, W. K., Renne, P. R., WoldeGabriel, G., Vrba, E. S. & White, T. D. (2002). Remains of *Homo erectus* from Bouri, Middle Awash, Ethiopia. *Nature*, 416, 317-20.
- Axelrod, R. (1984). *The Evolution of Cooperation*. New York: Basic Books.
- Axelrod, R. & Hamilton, W. D. (1981). The evolution of cooperation. *Science*, 211, 1390-6.
- Baddeley, A. (1986). *Working Memory*. Oxford: Clarendon Press.
- Baddeley, A. D. & Hitch, G. J. (1974). Working memory. In G. A. Bower (ed.), *Recent Advances in Learning and Motivation* (Vol. 8). New York: Academic Press.
- Bain, K. (2004). *What the Best College Teachers Do*. Cambridge, MA: Harvard University Press.
- Baker, R. R. & Bellis, M. A. (1995). *Human Sperm Competition*. London: Chapman & Hall.
- Balaban, E. (2002). Human correlative behavioral genetics: An alternative viewpoint. In J. Benjamin, R. P. Ebstein & R. H. Belmaker (eds), *Molecular Genetics and the Human Personality*. Washington, DC: American Psychiatric Publishing.
- Barkow, J. H., Cosmides, L. & Tooby, J. (1992). *The Adapted Mind: Evolutionary Psychology and the Generation of Culture*. Oxford: Oxford University Press.
- Baron-Cohen, S. (1995). *Mindblindness: An Essay on Autism and Theory of Mind*. Cambridge, MA: MIT Press.
- Baron-Cohen, S. (1997). *The Maladapted Mind: Classic Readings in Evolutionary Psychopathology*. Hove: Psychology Press.
- Barsh, G. S., Farooqi, I. S. & O'Rahilly, S. (2000). Genetics of body-weight regulation. *Nature*, 404, 644-51.
- Barta, P. E., Pearlson, G. D., Brill, L. B., Royall, R., McGilchrist, I. K., Pulver, A. E., Powers, R. E., Casanova, M. F., Tien, A. Y., Frangou, S. & Petty, R. G. (1997). Planum temporale asymmetry reversal in schizophrenia: Replication and relationship to gray matter abnormalities. *American Journal of Psychiatry*, 154, 661-7.
- Bartley, A. J., Jones, D. W. & Weinberger, D. R. (1997). Genetic variability of human brain size and cortical gyral patterns. *Brain*, 120, 257-69.
- Bartoshuk, L. M. (2000). Comparing sensory experiences across individuals: Recent psychophysical advances illuminate genetic variation in taste perception. *Chemical Senses*, 25, 447-60.
- Baruch, I., Hemsley, D. R. & Gray, J. A. (1988). Differential performance of acute and chronic schizophrenics in a latent inhibition task. *Journal of Nervous and Mental Disorders*, 176, 598-606.
- Batty, M. & Taylor, M. J. (2003). Early processing of the six basic facial emotional expressions. *Cognitive Brain Research*, 17, 613-20.
- Bauby, J. D. (1997). *The Diving Bell and the Butterfly: A Memoir of Life in Death*. London: Vintage.
- Beck, D. M., Rees, G., Frith, C. D. & Lavie, N. (2001). Neural correlates of change detection and change blindness. *Nature Neuroscience*, 4, 645-50.
- Beck, J. G., Ohtake, P. J. & Shipherd, J. C. (1999). Exaggerated anxiety is not unique to CO₂ in panic disorder: A comparison of hypercapnic and hypoxic challenges. *Journal of Abnormal Psychology*, 108, 473-82.
- Becker, J. B. et al. (eds) (2002). *Behavioral Endocrinology* (2nd edn). Cambridge, MA: MIT Press.
- Benedetti, F., Serretti, A., Colombo, C., Campori, E., Barbini, B., Di Bella, D. & Smeraldi, E. (1998). Influence of a functional polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene on the effects of total sleep deprivation in bipolar depression. *American Journal of Psychiatry*, 156, 1450-2.
- Benjamin, J., Ebstein, R. P. & Belmaker, R. H. (2002). *Molecular Genetics and the Human Personality*. Washington, DC: American Psychiatric Association.
- Benjamin, J., Li, L., Patterson, C., Greenberg, B. D., Murphy, D. L. & Hamer, D. H. (1996). Population and familial association between the D4 dopamine receptor gene and measures of Novelty Seeking. *Nature Genetics*, 12, 81-4.
- Bentall, R. P. (2003). *Madness Explained: Psychosis and Human Nature*. London: Allen Lane.
- Bentall, R. P., Corcoran, R., Howard, R., Blackwood, N. & Kinderman, P. (2001). Persecutory delusions: A review and theoretical integration. *Clinical Psychology Review*, 21, 1143-92.

- Benton, A. L. (1959). *Right-Left Discrimination and Finger Localization: Development and Pathology*. New York: Hoeber-Harper.
- Benton, A. L., Hamsher, K. D., Varney, N. R. & Spreen, O. (1983). *Contributions to Neuropsychological Assessment*. New York: Oxford University Press.
- Berenbaum, S. A. & Hines, M. (1992). Early androgens are related to childhood sex-typed type preferences. *Psychological Science*, 3, 203-6.
- Berg, E. A. (1948). A simple objective treatment for measuring flexibility in thinking. *Journal of General Psychology*, 39, 15-22.
- Berman, K. F., Torrey, E. F., Daniel, D. G. & Weinberger, D. R. (1992). Regional cerebral blood flow in monozygotic twins discordant and concordant for schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 49, 927-34.
- Besson, C. & Louilot, A. (1995). Asymmetrical involvement of mesolimbic dopaminergic neurons in affective perception. *Neuroscience*, 68, 963-8.
- Bilder, R. M., Wu, H., Bogerts, B., Ashtari, M., Robinson, D., Woerner, M., Lieberman, J. A. & Degreaf, G. (1999). Cerebral volume asymmetries in schizophrenia and mood disorders: A quantitative magnetic resonance imaging study. *International Journal of Psychophysiology*, 34, 197-205.
- Birbaumer, N., Ghanayim, N., Hinterberger, T., Iversen, I., Kotchoubey, B., Kubler, A., Perelmouter, J., Taub, E. & Flor, H. (1999). A spelling device for the paralysed. *Nature*, 398, 297-8.
- Birzniece, V., Johansson, I. M., Wang, M. D., Backstrom, T. & Olsson, T. (2002). Ovarian hormone effects on 5-hydroxytryptamine_{2A} and 5-hydroxytryptamine_{2C} receptor mRNA expression in the ventral hippocampus and frontal cortex of female rats. *Neuroscience Letters*, 319, 157-61.
- Bishop, D. V. M., Canning, E., Elgar, K., Morris, E., Jacobs, P. A. & Skuse, D. H. (2000). Distinctive patterns of memory function in subgroups of females with Turner syndrome: Evidence for imprinted loci on the X-chromosome affecting neurodevelopment. *Neuropsychologia*, 38, 712-21.
- Blackmore, S. (1999). *The Meme Machine*. Oxford: Oxford University Press.
- Blackmore, S. (2003). *Consciousness: An Introduction*. London: Hodder & Stoughton.
- Blackwood, N. J., Bentall, R. P., Ffytche, D. H., Simmons, A., Murray, R. M. & Howard, R. J. (2004). Persecutory delusions and the determination of self-relevance: An fMRI investigation. *Psychological Medicine*, 34, 591-6.
- Blair, R., J. R. (1999). Responsiveness to distress cues in the child with psychopathic tendencies. *Personality and Individual Differences*, 27, 135-45.
- Blair, R. J., Morris, J. S., Frith, C. D., Perrett, D. I. & Dolan, R. J. (1999). Dissociable neural responses to facial expressions of sadness and anger. *Brain*, 122, 883-93.
- Blakemore, C. & Greenfield, S. (eds) (1987). *Mindwaves: Thoughts on Intelligence, Identity and Consciousness*. Oxford: Blackwell.
- Blanchard, C. D., Hynd, A. L., Minke, K. A., Minemoto, T. & Blanchard, R. J. (2001). Human defensive behaviors to threat scenarios show parallels to fear—and anxiety—related defense patterns of non-human mammals. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 25, 761-70.
- Blanchard, R. J. & Blanchard, D. C. (1989). Attack and defensive behaviors in rodents as ethoexperimental models for the study of emotion. *Progress in Neuropsychopharmacological and Biological Psychiatry*, 13, 3-14.
- Blanchard, R. J., Blanchard, D. C. & Graeff, P. G. (2001). Foreword. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 25, 575-6.
- Bleuler, E. (1950). *Dementia Praecox*. New York: International Universities Press.
- Bliss, T. V. P. & Lomo, T. (1973). Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *Journal of Physiology*, 232, 331-56.
- Block, J. (1995). A contrarian view of the five-factor approach to personality description. *Psychological Bulletin*, 117, 187-215.
- Block, J. (2001). Millennial contrarianism: The five-factor approach to personality description 5 years later. *Journal of Research in Personality*, 35, 98-107.
- Boakes, R. (1984). *From Darwin to Behaviourism: Psychology and the Minds of Animals*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Boaz, T. L., Perry, N. W., Raney, G., Fischler, I. S. & Shuman, D. (1991). Detection of guilty knowledge with event-related potentials. *Journal of Applied Psychology*, 76, 788-95.
- Bonneh, Y. S., Cooperman, A. & Sagi, D. (2001). Motion-induced blindness in normal observers. *Nature*, 411, 798-801.
- Borella, P., Bargellini, A., Rovesti, S., Pinelli, M., Vivoli, R., Solfrini, V. & Vivolo, G. (1999). Emotional stability, anxiety, and natural killer activity under examination stress. *Psychoneuroendocrinology*, 24, 613-27.

- Born, J., Hansen, K., Marshall, L., Molle, M. & Fehm, H. L. (1999). Timing of end of nocturnal sleep. *Nature*, 397, 29-30.
- Boyd, R. (1988). Is the repeated prisoner's dilemma a good model of reciprocal altruism? *Ethology and Sociobiology*, 9, 211-22.
- Braff, D., Stone, C., Callaway, E., Geyer, M., Glick, I. & Bali, L. (1978). Prestimulus effects on human startle reflex in normals and schizophrenics. *Psychophysiology*, 15, 339-43.
- Brambilla, P., Nicoletti, M. A., Harenski, K., Sassi, R. B., Mallinger, A. G., Frank, E., Kupfer, D. J., Keshavan, M. & Soares, J. C. (2002). Anatomical MRI study of subgenual prefrontal cortex in bipolar and unipolar subjects. *Neuropsychopharmacology*, 27, 792-9.
- Brandstatter, H. & Guth, A. (2000). A psychological approach to individual differences in intertemporal consumption patterns. *Journal of Economic Psychology*, 21, 465-79.
- Braunstein-Bercovitz, H., Rammsayer, T., Gibbons, H. & Lubow, R. E. (2002). Latent inhibition deficits in high-schizotypal normals: Symptom-specific or anxiety-related? *Schizophrenia Research*, 53, 109-21.
- Bremner, J. D., Randall, P., Scott, T. M., Bronen, R. A., Seibyl, J. P., Southwick, S. M., Delaney, R. C., McCarthy, G., Charney, D. S. & Innis, R. B. (1995). MRI-based measurement of hippocampal volume in patients with combat-related posttraumatic stress disorder. *American Journal of Psychiatry*, 152, 973-81.
- Bremner, J. D., Vythilingam, M., Vermetten, E., Nazeer, A., Adil, J., Khan, S., Staib, L. H. & Charney, D. S. (2002). Reduced volume of orbitofrontal cortex in major depression. *Biological Psychiatry*, 51, 273-9.
- Brenner, S. (2001). *My Life in Science*. London: Science Archive Limited.
- Broadhurst, P. L. (1960). Applications of biometrical genetics to the inheritance of behaviour. In H. J. Eysenck (ed.), *Experiments in Personality: Psychogenetics and Psychopharmacology*. London: Routledge Kegan Paul.
- Brogden, W. J. (1939). Sensory pre-conditioning. *Journal of Experimental Psychology*, 25, 323-32.
- Broich, K., Grunwald, F., Kasper, S., Klemm, E., Biersack, H.J. & Moller, H.J. (1998). D2-dopamine receptor occupancy measured by IBZM-SPECT in relation to extrapyramidal side effects. *Pharmacopsychiatry*, 31, 159-62.
- Brown, G. W. & Harris, T. (1978). Social origins of depression: A reply. *Psychological Medicine*, 8, 577-88.
- Brown, J. S., Kalish, H. I. & Farber, I. E. (1951). Conditioned fear as revealed by magnitude of startle response to an auditory stimulus. *Journal of Experimental Psychology*, 41, 317-28.
- Browne, J. (1995). *Charles Darwin: Voyaging*. New York: Alfred A. Knopf.
- Browne, J. (2002). *Charles Darwin: The Power of Place*. New York: Alfred A. Knopf.
- Bruce, V., Green, P. R. & Georgeson, M. A. (2003). *Visual Perception: Physiology, Psychology, and Ecology* (4th edn). New York: Psychology Press.
- Brüne, M. (2004). Schizophrenia: An evolutionary enigma? *Neuroscience and Biobehavioural Reviews*, 28, 41-53.
- Brunet, M., Guy, F., Pilbeam, D. & Taisso, H. (2002). A new hominid from the Upper Miocene of Chad, Central Africa. *Nature*, 418, 145-51.
- Buckley, T. C., Blanchard, E. B. & Neill, W. T. (2000). Information processing and PTSD: A review of the empirical literature. *Clinical Psychology Review*, 20, 1041-65.
- Buss, D. M. (1999). *Evolutionary Psychology: The New Science of the Mind*. London: Allyn and Bacon.
- Buxton, R. B. (2002). *Introduction to Functional Magnetic Resonance Imaging: Principles and Techniques*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Byrne, M., Clafferty, B. A., Cosway, R., Grant, E., Hodges, A., Whalley, H. C., Lawrie, S. M., Cunningham Owens, D. G. & Johnstone, E. C. (2003). Neuropsychology, genetic liability, and psychotic symptoms in those at high risk of schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology*, 112, 38-48.
- Byrne, M., Hodges, A., Grant, E., Owens, D. C. & Johnstone, E. C. (1999). Neuropsychological assessment of young people at high risk of developing schizophrenia compared with controls: Preliminary findings of the Edinburgh High Risk Study (EHRS). *Psychological Medicine*, 29, 1161-73.
- Byrne, R. W. & Whiten, A. (1988). *Machiavellian Intelligence: Social Intelligence and the Evolution of Intellect in Monkeys, Apes and Humans*. Oxford: Clarendon Press.
- Cabeza, R. & Kingstone, A. (eds) (2001). *Handbook of Functional Neuroimaging of Cognition*. Cambridge, MA: MIT Press.
- Cacioppo, J. T., Berntson, G. G., Sheridan, J. F. & McClintock, M. K. (2000). Multilevel integrative analyses of human behavior: Social neuroscience and the complementing nature of social and biological approaches. *Psychological Bulletin*, 126, 829-43.

- Cacioppo, J. T. & Tassinary, L. G. (1990). *Principles of Psychophysiology: Physical, Social, and Inferential Statistics*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Calkins, M. E. & Iacono, W. G. (2000). Eye movement dysfunction in schizophrenia: A heritable characteristic for enhancing phenotype definition. *American Journal of Medical Genetics*, 97, 72-6.
- Callicott, J. H. (2003). An expanded role for functional neuroimaging in schizophrenia. *Current Opinion in Neurobiology*, 13, 256-60.
- Callicott, J. H., Bertolino, A., Mattay, V. S., Langheim, F. J., Duyn, J., Copola, R., Goldberg, T. E. & Weinberger, D. R. (2000). Physiological dysfunction of the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia revisited. *Cerebral Cortex*, 10, 1078-92.
- Canli, T. & Amin, Z. (2002). Neuroimaging of emotion and personality: Scientific evidence and ethical considerations. *Brain Cognition*, 50, 414-31.
- Canli, T., Sivers, H., Whitfield, S. L., Gotlib, I. H. & Gabrieli, J. D. (2002). Amygdala response to happy faces as a function of extraversion. *Science*, 296, 2191.
- Canli, T., Zhao, Z., Desmond, J. E., Kang, E., Gross, J. & Gabrieli, J. D. (2001). An fMRI study of personality influences on brain reactivity to emotional stimuli. *Behavioral Neuroscience*, 115, 33-42.
- Cannon, M., Arseneault, L., Poulton, R., Murray, R. M., Caspi, A. & Moffit, T. E. (2003). Cannabis use in adolescence and risk for adult schizophrenia: A birth cohort analysis. *Schizophrenia Research*, 60, 35.
- Cannon, T. D., Mednick, S. A., Parnae, J., Schulsinger, F., Praestholm, J. & Vestergaard, A. (1993). Developmental brain abnormalities in the offspring of schizophrenic mothers. I. Contributions of genetic and perinatal factors. *Archives General Psychiatry*, 93, 551-64.
- Cannon, W. B. (1929). Organization for physiological homeostasis. *Psychological Review*, 9, 399-41.
- Capecchi, M. R. (1994). Targeted gene replacement. *Scientific American*, 270, 52-9.
- Cardno, A. G. & Gottesman, I. (2000). Twin studies of schizophrenia: From bow-and-arrow concordances to star wars Mx and functional genomics. *American Journal of Medical Genetics*, 97, 12-17.
- Cardno, A. G., Rijdsdijk, F. V., Sham, P. C., Murray, R. M. & McGuffin, P. (2002). A twin study of genetic relationships between psychotic symptoms. *American Journal of Psychiatry*, 159, 539-45.
- Cardon, L. R. (2003). Practical barriers to identifying complex trait loci. In R. Plomin, J. C. DeFries, I. W. Craig & P. McGuffin (eds), *Behavioral Genetics in the Postgenomic Era*. Washington, DC: American Psychiatric Press.
- Carling, A. (1992). *Introducing Neural Networks*. Wilmslow: Sigma Press.
- Carlson, N. R. (1998). *Physiology of Behavior* (6th edn). Boston: Allyn & Bacon.
- Carlson, N. R. (2000). *Physiology of Behaviour* (7th edn). London: Allyn & Bacon.
- Carlsson, A. (1978). Does dopamine have a role in schizophrenia? *Biological Psychiatry*, 13, 3-21.
- Carroll, D., Ring, C., Shrimpton, J., Evans, P., Willemsen, G. & Hucklebridge, F. (1996). Secretory immunoglobulin A and acute cardiovascular response to acute psychological challenge. *International Journal of Behavioral Medicine*, 3, 266-79.
- Carruthers, P. & Chamberlain, A. (2000). *Evolution and the Human Mind: Modularity, Language, and Meta-Cognition*. New York: Cambridge University Press.
- Carver, C. S. & Scheier, M. (1998). *On the Self: Regulation of Behavior*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Carver, C. S. & White, T. L. (1994). Behavioral inhibition, behavioral activation, and affective responses to impending reward and punishment: The BIS/BAS scales. *Journal of Personality and Social Psychology*, 67, 319-33.
- Caspi, A., Sugden, K., Moffitt, T. E., Taylor, A., Craig, I. W., Harrington, H., McClay, J., Mill, J., Martin, J., Braithwaite, A. & Poulton, R. (2003). Influence of life stress on depression: Moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*, 301, 386-9.
- Castellucci, V. F. & Kandel, E. R. (1974). A quantal analysis of the synaptic depression underlying habituation of the gill-withdrawal reflex in Aplysia. *Proceedings of the National Academy of Science*, 71, 5004-8.
- Catania, K. C. (2002). The nose takes the starring role. *Scientific American*, 287, 38-43.
- Caviness, V. S. J., Lange, N. T., Makris, N., Herbert, M. R. & Kennedy, D. N. (1999). MRI-based brain volumetrics: Emergence of a developmental brain science. *Brain and Development*, 21, 289-95.
- Chadwick, P. K. (1992). *Borderline: A Psychological Study of Paranoia and Delusional Thinking*. Florence, KY: Routledge.
- Chadwick, P. K. (2001). Psychotic consciousness. *International Journal of Social Psychiatry*, 47, 52-62.
- Chalmers, D. J. (1995). Facing up to the problem of consciousness. *Journal of Consciousness Studies*, 2, 200-19.
- Chalmers, D. (1996). *The Conscious Mind: In Search of a Fundamental Theory*. Oxford: Oxford University Press.

- Chambers, R. (1844/1994). *Vestiges of the Natural History of Creation*. Chicago: University of Chicago Press.
- Chang, F. L. & Greenough, W. T. (1982). Lateralized effects of monocular training on dendritic branching in adult split-brain rats. *Brain Research*, 232, 283-92.
- Chapin, J. K., Moxon, K. A., Markpitz, R. S. & Nicolelis, M. A. L. (1999). Real-time control of a robot arm using simultaneously recorded neurons in the motor cortex. *Nature Neuroscience*, 2, 664-70.
- Chaudhari, N., Landin, A. M. & Roper, S. D. (2000). A metabotropic glutamate receptor variant functions as a taste receptor. *Nature Neuroscience*, 3, 113-19.
- Cheng, P. W., Holyoak, K. J., Nisbett, R. E. & Oliver, L. M. (1986). Pragmatic versus syntactic approaches to training deductive reasoning. *Cognitive Psychology*, 18, 293-328.
- Chomsky, N. (1959). A review of B. F. Skinner's *Verbal Behavior*. *Language*, 35, 26-58.
- Churchland, P. S. & Sejnowski, T. (1992). *The Computational Brain*. Cambridge, MA: MIT Press.
- Claridge, G. (1997). *Schizotypy: Implications for illness and Health*. Oxford: Oxford University Press.
- Claridge, G. & Beech, T. (1991). Don't leave the psyche out of neuropsychology. *Behavioral and Brain Sciences*, 14, 21.
- Claridge, G. & Davis, C. (2003). *Personality and Psychological Disorders*. London: Arnold.
- Cleare, A.J., Murray, R. M. & O'Keane, V. (1998). Assessment of serotonergic function in major depression using d-fenfluramine: Relation to clinical variables and antidepressant response. *Biological Psychiatry*, 44, 555-61.
- Cloninger, C. R., Svrakic, D. M. & Przybeck, T. R. (1993). A psychobiological model of temperament and character. *Archives of General Psychiatry*, 50, 975-90.
- Clow, A., Lambert, S., Evans, P., Hucklebridge, F. & Higuchi, K. (2003). An investigation into asymmetrical regulation of salivary S-IgA in conscious man using transcranial magnetic stimulation. *International Journal of Psychophysiology*, 47, 57-64.
- Cohen, D. (1972). Magnetoencephalography: Detection of brain's electric activity with a superconducting magnetometer. *Science*, 175, 664-6.
- Conca, A., Koppi, S., Swoboda, E., Krecké, N. & König, P. (1996). Transcranial magnetic stimulation: A new therapeutic approach to the treatment of depressive illness. *European Psychiatry*, 11, 290.
- Cook, P. A. & Wedell, N. (1999). Non-fertile sperm delay female remating. *Nature*, 397, 486.
- Cooke, D. J. & Michie, C. (2001). Refining the construct of psychopathy: Towards a hierarchical model. *Psychological Assessment*, 13, 171-88.
- Cookson, W. (1994). *The Gene Hunters: Adventures in the Genome Jungle*. London: Aurum Press.
- Corfas, G., Roy, K. & Buxbaum, J. D. (2004). Neuregulin 1-erbB signaling and the molecular/cellular basis of schizophrenia. *Nature Neuroscience*, 7, 575-80. [Review.]
- Corr, P. J. (2002a). J. A. Gray's reinforcement sensitivity theory and frustrative nonreward: A theoretical note on expectancies in reactions to rewarding stimuli. *Personality and Individual Differences*, 32, 1247-53.
- Corr, P. J. (2002b). J. A. Gray's reinforcement sensitivity theory: Tests of the joint subsystems hypothesis of anxiety and impulsivity. *Personality and Individual Differences*, 33, 511-32.
- Corr, P. J. (2004). Reinforcement sensitivity theory and personality. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 28, 317-32.
- Corr, P. J. & Gray, J. A. (1995). Attributional style, socialization and cognitive ability as predictors of sales success: A predictive validity study. *Personality and Individual Differences*, 18, 241-52.
- Corr, P. J. & Perkins, A. M. (2006). The role of theory in the psychophysiology of personality: From Ivan Pavlov to Jeffrey Gray. *International Journal of Psychophysiology*, in press.
- Corr, P.J., Pickering, A. D. & Gray, J. A. (1995). Sociability/impulsivity and caffeine-induced arousal: Critical flicker/fusion frequency and procedural learning. *Personality and Individual Differences*, 18, 713-30.
- Corr, P. J., Pickering, A. D. & Gray, J. A. (1997). Personality, punishment, and procedural learning: A test of J. A. Gray's anxiety theory. *Journal of Personality and Social Psychology*, 73, 337-44.
- Corr, P. J., Tynan, A. & Kumari, V. (2002). Personality correlates of prepulse inhibition of the startle reflex at three lead intervals. *Journal of Psychophysiology*, 16, 82-91.
- Corr, P. J., Wilson, G. D., Fotiadou, M., Kumari, V., Gray, N. S., Checkley, S. & Gray, J. A. (1995). Personality and affective modulation of the startle reflex. *Personality and Individual Differences*, 19, 543-53.
- Corvin, A. P., Morris, D. W., McGhee, K., Schwaiger, S., Scully, P., Quinn, J., Meagher, D., Clair, D. S., Waddington, J. & Gill, M. (2004). Confirmation and refinement of an 'at-risk' haplotype for schizophrenia suggests the EST cluster, Hs.97362, as a potential susceptibility gene at the Neuregulin-1 locus. *Molecular Psychiatry*, 9, 208-13.

- Cosmides, L. (1989). The logic of social exchange: Has natural selection shaped how humans reason? Studies with the Wason selection task. *Cognition*, 31, 187-276.
- Cosmides, L. & Tooby, J. (1987). From evolution to behavior: Evolutionary psychology as the missing link. In J. Dupre (ed.), *The Latest on the Best: Essays on Evolution and Optimality*. Cambridge, MA: MIT Press.
- Cosmides, L. & Tooby, J. (1989). Evolutionary psychology and the generation of culture: II. Case study: A computational theory of social exchange. *Ethology and Sociobiology*, 10, 51-97.
- Cosmides, L. & Tooby, J. (1992). Cognitive adaptations for social exchange. In J. Barkow, L. Cosmides & J. Tooby (eds), *The Adapted Mind*. New York: Oxford University Press.
- Costa, P. T. & McCrae, R. R. (1992). Four ways five factors are basic. *Personality and Individual Differences*, 13, 653-65.
- Costa, P. T., Jr & McCrae, R. R. (1992). *Professional Manual of the Revised NEO Personality Inventory (NEO PI-R) and NEO Five-Factor Inventory (NEO FFI)*. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources.
- Cosway, J., Byrne, M., Clafferty, R., Hodges, A., Grant, E., Abukmeil, S. S., Lawrie, S. M., Miller, P. & Johnstone, E. C. (2000). Neuropsychological change in young people at high risk for schizophrenia: Results from the first two neuropsychological assessments of the Edinburgh High Risk Study. *Psychological Medicine*, 30, 1111-21.
- Cotterill, R. (1998). *Enchanted Looms: Conscious Networks in Brains and Computers*. New York: Cambridge University Press.
- Crabbe, J. C. (2003). Finding genes for complex behaviors: Progress in mouse models of the addictions. In R. Plomin, I. C. DeFries, I. W. Craig & P. McGuffin (eds), *Behavioral Genetics in the Postgenomic Era*. Washington, DC: American Psychological Association.
- Craig, I. W. & McClay, J. (2003). The role of molecular genetics in the postgenomic era. In R. Plomin, J. C. DeFries, I. W. Craig & P. McGuffin (eds). *Behavioral Genetics in the Postgenomic Era*. Washington, DC: American Psychiatric Press.
- Craig, J. S., Hatton, C., Craig, F. B. & Bentall, R. P. (2004). Persecutory beliefs, attributions and theory of mind: Comparison of patients with paranoid delusions, Asperger's syndrome and healthy controls. *Schizophrenia Research*, 69, 29-33.
- Craig, K. J. W. (1943). *The Nature of Explanation*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Crawford, C. B. & Krebs, D. L. (1998). *Handbook of Evolutionary Psychology: Ideas, Issues, and Applications*. Mahwah, NJ: Lawrence Erlbaum.
- Crick, F. (1994). *The Astonishing Hypothesis: The Scientific Search for the Soul*. London: Simon & Schuster.
- Crick, F. & Koch, C. (1995). Are we aware of neural activity in primal visual cortex? *Nature*, 375, 121-3.
- Crick, F. & Koch, C. (1998). Consciousness and neuroscience. *Cerebral Cortex*, 8, 97-107.
- Crick, F. & Koch, C. (2003). A framework for consciousness. *Nature Neuroscience*, 6, 119-26.
- Croiset, G., Nijssen, M. J. M. A. & Kamphuis, P. J. G. H. (2000). Role of corticotropin-releasing factor, vasopressin and the autonomic nervous system in learning and memory. *European Journal of Pharmacology*, 405, 225-34.
- Crow, J. F. (2003). Was there life before 1953? *Nature Genetics*, 33, 449.
- Crow, T. J. (1995). Constraints on concepts of pathogenesis. Language and the speciation process as the key to the etiology of schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 52, 1011-14.
- Crow, T. J. (2000). Schizophrenia as the price that *Homo sapiens* pays for language: A resolution of the central paradox in the origin of the species. *Brain Research Reviews*, 31, 118-29.
- Curtis, C. E., Calkins, M. E., Grove, W. M., Feil, K. J. & Iacono, W. G. (2001). Saccadic disinhibition in patients with acute and remitted schizophrenia and their first-degree biological relatives. *American Journal of Psychiatry*, 158, 100-6.
- Cuthbert, B. N., Bradley, M. M. & Lang, P. J. (1996). Probing picture perception: Activation and emotion. *Psychophysiology*, 33, 103-11.
- Cuthbert, B. N., Patrick, C. J. & Lang, P. J. (1991). Imagery in anxiety disorder patients: Visceral and startle probe responses. *Psychophysiology*, 28, 18.
- Dahmen, J. C. & Corr, P. J. (2004). Prepulse-elicited startle in prepulse inhibition. *Biological Psychiatry*, 55, 98-101.
- Dalgleish, T. (1995). Performance on the emotional Stroop task in groups of anxious, expert and control subjects: A comparison of computer and card presentation formats. *Cognition and Emotion*, 9, 341-62.
- Damasio, A. (1994). *Descartes' Error: Emotion, Reason, and the Human Brain*. New York: Grosset. Putnam.

- Damasio, H., Grabowski, T., Frank, R. G., A. M. & Damasio, A. R. (1994). The return of Phineas Gage: Clues about the brain from the skull of a famous patient. *Science*, 264, 1102-5.
- Dannon, P. N., Dolberg, O. T., Schreiber, S. & Grunhaus, L. (2002). Three and six-month outcome following courses of either ECT or TMS in a population of severely depressed individuals - Preliminary report. *Biological Psychiatry*, 51, 687-90.
- Dantendorfer, K., Prayer, D., Kramer, J., Amering, M., Baischer, W., Berger, P., Schoder, M., Steinberger, K., Windhaber, J., Irnhof, H. & Katschnig, H. (1996). High frequency of EEG and MRI brain abnormalities in panic disorder. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 68, 41-53.
- Daruna, J. H. (1996). Neuroticism predicts normal variability in the number of circulating leucocytes. *Personality and Individual Differences*, 20, 103-8.
- Darwin, C. (1859/1968). *On the Origin of Species by Means of Natural Selection, or the Preservation of Favoured Races in the Struggle for Life*. Princeton, NJ: Princeton University Press.
- Darwin, C. (1868). *The Variation of Animals and Plants under Domestication*. London: J. Murray.
- Darwin, C. (1871/1981). *The Descent of Man, and Selection in Relation to Sex*. Reprinted with an introduction by T. J. Bonner & R. M. May. Princeton, NJ: Princeton University Press.
- Darwin, C. R. (1872/1998). *The Expression of the Emotions in Man and Animals*. Reprinted with commentary by P. Ekman. Oxford: Oxford University Press.
- Darwin, C. (1993). *The Autobiography of Charles Darwin, 1809-1882*. New York: Norton.
- Darwin, E. (1794). *Zoonomia; or, The Laws of Organic Life*. London: J. Johnson.
- Davey, G. C. L. (1995). Preparedness and phobias: Specific evolved associations or a generalized expectancy bias? *Behavioral and Brain Sciences*, 18, 289-325.
- Davey, G. C. L. (1997). A contemporary conditioning model of phobias. In G. C. L. Davey (ed.), *Phobias: A Handbook of Theory, Research and Treatment*. Chichester: Wiley.
- Davey, G. C. L., Cavanagh, K. & Lamb, A. (2003). Differential aversive outcome expectancies for high- and low-predation fear-relevant animals. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 34, 117-28.
- David, A. S., Malmberg, A., Brandt, L., Allebeck, P. & Lewis, G. (1997). IQ and risk for schizophrenia: A population-based cohort study. *Psychological Medicine*, 27, 1311-23.
- Davidson, R. J. (2002). Anxiety and affective style: Role of prefrontal cortex and amygdala. *Biological Psychiatry*, 51, 68-80.
- Davis, J. O. & Phelps, J. A. (1995). Twins with schizophrenia: Genes or germs? *Schizophrenia Bulletin*, 21, 13-18.
- Davis, K. L., Buchsbaum, M. S., Shihabuddin, L., Spiegel-Cohen, J., Metzger, M., Frecska, E., Keefe, R. S. & Powchik, P. (1998). Ventricular enlargement in poor-outcome schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 43, 783-93.
- Davis, K. L., Panksepp, J. & Normansell, L. (2003). The Affective Neuroscience Personality Scales: Normative data and implications. *Neuro-Psychoanalysis*, 5, 57-69.
- Davis, M. (1986). Pharmacological and anatomical analysis of fear conditioning using the fear-potentiated startle paradigm. *Behavioral Neuroscience*, 100, 814-24.
- Davis, M. (1989). Sensitization of the acoustic startle reflex by footshock. *Behavioral Neuroscience*, 103, 495-503.
- Davis, M. (1990). Animal models of anxiety based on classical conditioning: The conditioned emotional response (CER) and the fear-potentiated startle effects. *Pharmacologic Therapy*, 47, 1478-565.
- Dawkins, R. (1976). *The Selfish Gene*. Oxford: Oxford University Press.
- Dawkins, R. (1986). *The Blind Watchmaker*. London: Longman.
- Dawkins, R. (1995). *River out of Eden*. London: Weidenfeld.
- Dawkins, R. (2003). *A Devil's Chaplain*. London: Weidenfeld.
- Dawson, M. E., Schell, A. M. & Filion, D. L. (1990). The electrodermal system. In J. T. Cacioppo & L. G. Tassinari (eds), *Principles of Psychophysiology: Physical, Social and Inferential Elements*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Dawson, M. R. W. (1998). *Understanding Cognitive Science*. Oxford: Blackwell.
- De Angelis, L. (1995). Effects of valproate and lorazepam on experimental anxiety: Tolerance, withdrawal, and role of clonidine. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 52, 329-33.
- De Bellis, M. D., Keshavan, M. S., Shifflett, H., Iyengar, S., Dahl, R. E., Axelson, D. A., Birmaher, B., Hall, J., Moritz, G. & Ryan, N. D. (2002). Superior temporal gyrus volumes in pediatric generalized anxiety disorder. *Biological Psychiatry*, 51, 553-62.
- De Jong, P. & Merckelbach, H. (1991). Covariation bias and electrodermal responding in spider phobics before and after behavioural treatment. *Behaviour Research Therapy*, 29, 307-14.
- De la Casa, L. G. & Lubow, R. E. (2001). Latent inhibition with a response time measure from a within-subject design: Effects of number of preexposures, masking task, context change, and delay. *Neuropsychology*, 15, 244-53.

- De Waal, F. B. M. (1982). *Chimpanzee Politics*. London: Jonathan Cape.
- De Waal, F. (2005). *Our Inner Ape: The Best and Worst of Human Nature*. New York: Riverhead.
- DeBruine, L. M. (2002). Facial resemblance enhances trust. *Proceedings of the Royal Society: Biological Sciences*, 269, 1307-12.
- Decety, J. (ed.) (1998). *Perception and Action: Recent Advances in Cognitive Neuropsychology*. Hove: Psychology Press.
- Deecke, V., Slater, P. J. B. & Ford, J. K. B. (2002). Selective habituation shapes acoustic predator recognition in harbour cells. *Nature*, 420, 171-3.
- DeFries, J. C., Gervais, M. C. & Thomas, E. A. (1978). Response to 30 generations of selection for open-field activity in laboratory mice. *Behavior Genetics*, 8, 3-13.
- Degreef, G., Ashtari, M., Bogerts, B., Bilder, R. M., Jody, D. N., Alvir, J. M. & Lieberman, J. A. (1992). Volumes of ventricular system subdivisions measured from magnetic resonance images in first-episode schizophrenic patients. *Archives of General Psychiatry*, 49, 531-7.
- Deinzer, R., Kleineidam, C., Stiller-Winkler, R., Idel, H. & Bach, D. (2000). Prolonged reduction in salivary immunoglobulin A (sIgA) after a major academic exam. *International Journal of Psychophysiology*, 37, 219-32.
- DelBello, M. P., Strakowski, S. M., Zimmerman, M. E., Hawkins, J. M. & Sax, K. W. (1999). MRI analysis of the cerebellum in bipolar disorder: A pilot study. *Neuropsychopharmacology*, 21, 63-8.
- Dennett, D. C. (1991). *Consciousness Explained*. Boston, MA: Little Brown.
- Dennett, D. C. (1996). *Darwin's Dangerous Idea: Evolution and the Meanings of Life*. New York: Simon & Schuster.
- Dennett, D. (2003). Interview with Laurie Taylor. *The Times Higher Education Supplement*, 28 February.
- Depue, R. A. & Collins, P. F. (1999). Neurobiology of the structure of personality: Dopamine, facilitation of incentive motivation, and extraversion. *Behavioral and Brain Sciences*, 22, 491-517.
- Desmond, A. & Moore, J. (1991). *Darwin*. London: Michael Joseph.
- Deutch, A. Y. & Roth, R. H. (1999). Neurotransmitter. In M. J. Zigmond, F. E. Bloom, S. C. Landis, J. L. Roberts & L. R. Squire (eds), *Fundamental Neuroscience*. San Diego: Academic Press.
- DeValois, R. L. & DeValois, K. K. (1975). Neural coding of colour. In E. C. Carterette & M. P. Freidman (eds), *Handbook of Perception*, vol. 5. New York: Academic Press.
- Diamond, M. C., Scheibel, A. B., Murphy, G. M., Jr & Harvey, T. (1985). On the brain of a scientist: Albert Einstein. *Experimental Neurology*, 88, 198-204.
- Dimberg, U. & Ohman, A. (1982). Facial reactions to facial expressions. *Psychophysiology*, 19, 643-7.
- Dimberg, U. & Ohman, A. (1996). Behold the wrath: Psychophysiological responses to facial stimuli. *Motivation and Emotion*, 20, 149-82.
- Dominy, N. J. & Lucas, P. W. (2001). Ecological importance of trichromatic vision to primates. *Nature*, 410, 363-6.
- Dudek, S. M. & Bear, M. F. (1992). Homosynaptic long-term depression in area CA1 of hippocampus and effects of N-methyl-D-aspartate receptor blockade. *Proceedings of the National Academy of Science*, 89, 4363-7.
- Dunn, L. M. & Dunn, L. M. (1981). *Peabody Picture Vocabulary Test-Revised*. Circle Pines, MN: American Guidance Service.
- Easton, A. & Emery, N. (2005). *The Cognitive Neuroscience of Social Behaviour*. London: Taylor & Francis.
- Ebstein, R. P., Benjamin, J. & Belmaker, R. H. (2003). Behavioral genetics, genomics and personality. In R. Plomin, J. C. DeFries, I. W. Craig & P. McGuffin (eds), *Behavioral Genetics in the Postgenomic Era*. Washington, DC: American Psychological Association.
- Ebstein, R. P. & Kotler, M. D. (2002). Personality, substance abuse, and genes. In J. Benjamin, R. P. Ebstein & R. H. Belmaker (eds), *Molecular Genetics and the Human Personality*. Washington, DC: American Psychiatric Publishing.
- Ebstein, R. P., Novick, O., Umansky, R., Priel, B., Osher, Y., Blaine, D., Bennett, E. R., Newmanov, L., Katz, M. & Belmaker, R. H. (1996). Dopamine D4 receptor (D4DR) exon III polymorphism associated with the human personality trait of novelty seeking. *Nature Genetics*, 12, 78-80.
- Edelman, G. M. (ed.). (1987). *Neural Darwinism: The Theory of Neuronal Group Selection*. New York: Basic Books.
- Ehnavall, A. & Ågren, H. (2002). Patterns of sensitisation in the course of affective illness. A life chartering study of treatment-refractory depressed patients. *Journal of Affective Disorders*, 70, 67-75.
- Ekman, P. (1992). Are there basic emotions? *Psychological Review*, 99, 550-3.
- Ekman, P. (1994). Strong evidence for universals in facial expressions: A reply to Russell's mistaken critique. *Psychological Bulletin*, 115, 268-87.

- Ekman, P. (1998). *The Expression of the Emotions in Man and Animals*. A republication of Charles Darwin, 1872, with commentary. Oxford: Oxford University Press.
- Ekman, P. (2001). *Telling Lies: Clues to Deceit in the Marketplace, Politics, and Marriage*. New York: W. W. Norton.
- Ekman, P. & Friesen, W. V. (1971). Constants across cultures in the face and emotion. *Journal of Personality and Social Psychology*, 17, 124-9.
- Eley, T. (2003). Something borrowed, something blue. *The Psychologist: Bulletin of the British Psychological Society*, 16, 626-9.
- Ellenbroek, B. A. & Riva, M. A. (2003). Early maternal deprivation as an animal model for schizophrenia. *Clinical Neuroscience Research*, 3, 297-302.
- Elliot, R. (1998). The neuropsychological profile in unipolar depression. *Trends in Cognitive Sciences*, 2, 447-54.
- Eilis, R. & Humphreys, G. W. (1999). *Connectionist Psychology: A Text with Readings*. Hove: Psychology Press.
- Epstein, S. (1979). The stability of behaviour: I. On predicting most of the people much of the time. *Journal of Personality and Social Psychology*, 37, 1097-126.
- Erlenmeyer-Kimling, L. (1968). Mortality rates in the offspring of schizophrenic parents and a physiological advantage hypothesis. *Nature*, 220, 798-800.
- Esteves, F., Parra, C., Dimberg, U. & Ohman, A. (1994). Nonconscious associative learning: Pavlovian conditioning of skin conductance responses to masked fear-relevant facial stimuli. *Psychophysiology*, 31, 375-85.
- Etcoff, N. (1999). *Survival of the Prettiest: The Science of Beauty*. New York: Doubleday.
- Ettinger, U., Chitnis, X. A., Kumari, V., Fannon, D. G., Sumich, A. L., O'Ceallaigh, S., Doku, V. C. & Sharma, T. (2001). Magnetic resonance imaging of the thalamus in first-episode psychosis. *American Journal of Psychiatry*, 158, 116-18.
- Ettinger, U. & Kumari, V. (2003). Pharmacological studies of smooth pursuit and antisaccade eye movements in schizophrenia: Current status and directions for future research. *Current Neuropharmacology*, 1, 285-300.
- Ettinger, U., Kumari, V., Chitnis, X. A., Corr, P. J., Sumich, A. L., Rabe-Hesketh, S., Crawford, T. J. & Sharma, T. (2002). Relationship between brain structure and saccadic movements in healthy humans. *Neuroscience Letters*, 328, 225-8.
- Ettinger, U., Kumari, V., Crawford, T. J., Corr, P. J., Das, M., Zachariah, E., Hughes, C., Sumich, A. L., Rabe-Hesketh, S. & Sharma, T. (2004). Smooth pursuit and antisaccade eye movements in siblings discordant for schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research*, 38, 177-84.
- Ettinger, U., Kumari, V., Crawford, T. J., Flak, V., Sharma, T., Davis, R. E. & Corr, P. J. (2005). Saccadic eye movements, schizotypy and the role of neuroticism. *Biological Psychology*, 68, 61-78.
- Evans, D. (2003). *Placebo*. London: Harper Collins.
- Evans, J. S. (2003). In two minds: Dual-process accounts of reasoning. *Trends in Cognitive Science*, 7, 454-9.
- Exner, S. (1894). *Entwurf zu einer physiologischen Erklärung der psychischen Erscheinungen* (A Design of a Physiological Explanation of Psychic Phenomena). Leipzig, Vienna: FranzDeuticke.
- Eysenck, H. J. (1944). Types of personality: A factorial study of 700 neurotics. *Journal of Mental Sciences*, 90, 851-61.
- Eysenck, H. J. (1947). *Dimensions of Personality*. London: K. Paul Trench Trubner.
- Eysenck, H. J. (1952). *The Scientific Study of Personality*. London: Routledge.
- Eysenck, H. J. (1967). *The Biological Basis of Personality*. Springfield, IL: Thomas.
- Eysenck, H. J. (1968). A theory of the incubation of anxiety/fear responses. *Behaviour Research and Therapy*, 6, 309-21.
- Eysenck, H. J. (1979). The conditioning model of neurosis. *Behavioral and Brain Sciences*, 2, 155-99.
- Eysenck, H. J. (1985). Incubation theory of fear/anxiety. In S. Reiss & R. R. Bootzin (eds), *Theoretical Issues in Behaviour Therapy*. Orlando, FL: Academic Press.
- Eysenck, H. J. (1991). Dimensions of personality: 16, 5 or 3? Criteria for a taxonomic paradigm. *Personality and Individual Differences*, 12, 773-90.
- Eysenck, H. J. (1992). Four ways five factors are not basic. *Personality and Individual Differences*, 13, 667-73.
- Eysenck, H. J. (1995). *Genius: The Natural History of Creativity*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Eysenck, H. J. & Eysenck, M. W. (1985). *Personality and Individual Differences: A Natural Science Approach*. New York: Plenum.

- Eysenck, H. J. & Eysenck, S. B. G. (1991). *Manual of the Eysenck Personality Scales*. London: Hodder & Stoughton.
- Farmer, A. E., McGuffin, P. & Gottesman, I. (1987). Twin concordance for DSM-III schizophrenia. Scrutinizing the validity of the definition. *Archives of General Psychiatry*, 44, 634-41.
- Fehr, E. & Gächter, S. (2002). Altruistic punishment in humans. *Nature*, 415, 137-40.
- Ferster, C. B. & Skinner, B. F. (1957). *Schedules of Reinforcement*. New York: Appleton-Century-Crofts.
- Fibiger, H. C. & Phillips, A. G. (1988). Mesocorticolimbic dopamine systems and reward. *Annals of the New York Academy of Science*, 537, 206-10.
- Filion, D. L., Dawson, M. E. & Schell, A. M. (1993). Modification of the acoustic startle-reflex eyeblink: A tool for investigating early and late attentional processes. *Biological Psychology*, 35, 185-200.
- Fisher, R. A. (1918). The correlation between relatives on the supposition of Mendelian inheritance. *Transactions of the Royal Society of Edinburgh*, 222, 309-68.
- Fitch, R. H. & Denenberg, V. H. (1998). A role for ovarian hormones in sexual differentiation of the brain. *Behavioral and Brain Sciences*, 21, 311-27.
- Fletcher, P. C. (2004). Functional neuroimaging of psychiatric disorders: Exploring hidden behaviour. *Psychological Medicine*, 34, 577-81.
- Flint, J. (2004). The genetics of neuroticism. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 28, 307-16.
- Flint, J., Corley, R., DeFries, J. C., Fulker, D. W., Gray, J. A., Miller, S. & Collins, A. C. (1995). A simple genetic basis for a complex psychological trait in laboratory mice. *Science*, 269, 1432-5.
- Flor-Henry, P. (1969). Schizophrenic-like reactions and affective psychoses associated with temporal lobe epilepsy: Etiological factors. *American Journal of Psychiatry*, 126, 400-4.
- Flynn, J. P. (1967). The neural basis of aggression in cats. In D. C. Glass (ed.), *Neurophysiology and Emotion*. New York: Rockefeller University Press.
- Fodor, J. (1983). *The Modularity of Mind*. Cambridge, MA: MIT Press.
- Fossati, P., Harvey, P. O., Le Bastard, G., Ergis, A. M., Jouvent, R. & Allilaire, J. F. (2004). Verbal memory performance of patients with a first depressive episode and patients with unipolar and bipolar recurrent depression. *Journal of Psychiatric Research*, 38, 137-44.
- Frangou, S. & Murray, R. M. (1996a). *Schizophrenia*. London: Martin Dunitz.
- Frangou, S. & Murray, R. M. (1996b). Imaging as a tool in exploring the neurodevelopment and genetics of schizophrenia. *British Medical Bulletin*, 52, 587-96.
- Freeman, W. M., Nader, M. A., Nader, S. H., Robertson, D. J., Gioia, L., Mitchell, S. M., Daunais, J. B., Porrino, L. J., Friedman, D. P. & Vrana, K. E. (2001). Chronic cocaine-mediated changes in non-human primate nucleus accumbens gene expression. *Journal of Neurochemistry*, 77, 542-9.
- Friend, S. D. & Stoughton, R. B. (2002). The magic of microarrays. *Scientific American*, February.
- Frith, C. D. (1979). Consciousness, information processing and schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 134, 225-35.
- Frith, C. (1994). Theory of mind in schizophrenia. In A. S. Davis & J. C. Cutting (eds), *The Neuropsychology of Schizophrenia*. Hove: Erlbaum.
- Frodl, T., Meisenzahl, E. M., Zetsche, T., Born, C., Jäger, M., Groll, C., Bottlender, R., Leinsinger, G. & Möller, H. J. (2003). Larger amygdala volumes in first depressive episode as compared to recurrent major depression and healthy control subjects. *Biological Psychiatry*, 53, 338-44.
- Furmark, T., Tillfors, M., Marteinsdottir, I., Fischer, H., Pissiota, A., Langstrom, B. & Fredrikson, M. (2002). Common changes in cerebral blood flow in patients with social phobia treated with citalopram or cognitive-behavioral therapy. *Archives of General Psychiatry*, 59, 425-33.
- Gazzaniga, M. (1970). *The Bisectioned Brain*. New York: Appleton-Century-Crofts.
- Gazzaniga, M. S. & LeDoux, J. E. (1978). *The Integrated Mind*. New York: Plenum Press.
- Geddes, J. R., Verdoux, H., Takei, N., Lawrie, S. M., Bovet, P., Eagles, J. M., Heun, R., McCreadie, R. G., McNeil, T. F., O'Callaghan, E., Stober, G., Willinger, U. & Murray, R. M. (1999). Schizophrenia and complications of pregnancy and labor: An individual patient data metaanalysis. *Schizophrenia Bulletin*, 25, 413-23.
- Genome International Sequencing Consortium (2001). Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature*, 409, 860-921.
- George, M. S. (1996). Rapid transcranial magnetic stimulation (RTMS): A potential new neuropsychiatric treatment. *Biological Psychiatry*, 39, 512.
- George, M. S. (1997). Functional neuroimaging and mood. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 102, 1-2.
- George, M. S., Nahas, Z., Molloy, M., Speer, A. M., Oliver, N. C., Li, X. B., Arana, G. W., Risch, S. C. & Ballenger, J. C. (2000). A controlled trial of daily left prefrontal cortex TMS for treating depression. *Biological Psychiatry*, 48, 962-70.

- Gleeson, J. F. M. & McGorry, P. D. (2004). *Psychological Interventions in Early Psychosis: A Treatment Approach*. London: Wiley.
- Gloor, P. (1969). The work of Hans Berger. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 27, 649.
- Goldberg, T. E. & Weinberger, D. R. (1994). Schizophrenia, training paradigms, and the Wisconsin Card Sorting Test redux. *Schizophrenia Research*, 11, 291-6.
- Golden, C. J. (1981). A standardized version of Luria's neuropsychological tests. In S. Filskov & T. J. Boll (eds), *Handbook of Clinical Neuropsychology*. New York: Wiley.
- Golden, C. J., Purisch, A. D. & Hammeke, T. A. (1985). Luria-Nebraska Neuropsychological Battery: Theoretical orientation and comment. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 50, 291-300.
- Gosling, S. D. (2001). From mice to men: What can we learn about personality from animal research? *Psychological Bulletin*, 127, 45-86.
- Gottesman, I. I. (1991). *Schizophrenia Genesis: The Origins of Madness*. New York: Freeman.
- Gottesman, I. I. (2003). A behavioral genetics perspective. In R. Plomin, J. C. DeFries & P. McGuffin (eds). *Behavioral Genetics in the Postgenomic Era*. Washington, DC: American Psychological Association.
- Gottesman, I. I. & Bertelsen, A. (1989). Confirming unexpressed genotypes for schizophrenia. Risks in the offspring of Fischer's Danish identical and fraternal discordant twins. *Archives of General Psychiatry*, 46, 867-72.
- Gottesman, I. I. & Gould, T. D. (2003). The endophenotype concept in psychiatry: Ethymology and strategic intentions. *American Journal of Psychiatry*, 160, 636-45.
- Gottesman, I. I. & Shields, J. (1967). A polygenic theory of schizophrenia. *Proceeding of the National Academy of Science*, 58, 199-205.
- Gottesman, I. I. & Shields, J. (1972). *Schizophrenia and Genetics: A Twin Study Vantage Point*. New York: Academic Press.
- Gottesman, I. I. & Shields, J. (1982). *Schizophrenia: The Epigenetic Puzzle*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Gould, E., McEwen, B. S., Tanapat, P., Galea, L. A. & Fuchs E. (1997). Neurogenesis in the dentate gyrus of the adult tree shrew is regulated by psychosocial stress and NMDA receptor activation. *Journal of Neuroscience*, 1, 2492-8.
- Goy, R. W. & McEwen, B. S. (1980). *Sexual Differentiation of the Brain*. Cambridge: MIT Press.
- Goy, R. W., Bercovitch, F. B. & McBair, M. C. (1988). Behavioral masculinization is independent of genital masculinization in prenatally androgenized female rhesus macaques. *Hormones and Behaviour*, 22, 552-71.
- Graeff, F. G. (2004). Serotonin, the periaqueductal gray and panic. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 28, 239-59.
- Graham, F. K. (1975). The more or less startling effects of weak prestimulation. *Psychophysiology*, 12, 238-48.
- Graham-Rowe, D. (2003). World's first brain prosthesis revealed. *New Scientist*, 12 March.
- Gray, J. A. (1970). The psychophysiological basis of introversion-extraversion. *Behaviour Research Therapy*, 8, 249-66.
- Gray, J. A. (1972). The psychophysiological basis of introversion-extraversion: A modification of Eysenck's theory. In V. D. Nebylitsyn & J. A. Gray (eds). *The Biological Basis of Individual Behavior*. New York: Academic Press.
- Gray, J. A. (1975). *Elements of a Two-Process Theory of Learning*. London: Academic Press.
- Gray, J. A. (1979). *Pavlov*. London: Fontana.
- Gray, J. A. (1981). A critique of Eysenck's theory of personality. In H. J. Eysenck (ed.), *A Model for Personality*. Berlin: Springer.
- Gray, J. A. (1982). *The Neuropsychology of Anxiety: An Enquiry into the Functions of the Septo-Hippocampal System* (1st edn). Oxford: Oxford University Press.
- Gray, J. A. (1987). *The Psychology of Fear and Stress* (2nd edn). Cambridge: Cambridge University Press.
- Gray, J. A. (1995). The contents of consciousness: A neuropsychological conjecture. *Behavioral and Brain Sciences*, 18, 659-722.
- Gray, J. A. (2004). *Consciousness: Creeping Up on the Hard Problem*. Oxford: Oxford University Press.
- Gray, J. A. & McNaughton, N. (2000). *The Neuropsychology of Anxiety: An Enquiry into the Functions of the Septo-Hippocampal System* (2nd edn). Oxford: Oxford University Press.

- Gray, J. A., Feldon, J., Rawlins, J. N. P., Hemsley, D. R. & Smith, A. D. (1991). The neuropsychology of schizophrenia. *Behavioral and Brain Sciences*, 14, 1-84.
- Gray, J. R. & Braver, T. S. (2002). Personality predicts working-memory-related activation in the caudal anterior cingulate cortex. *Cognitive and Affective Behavioural Neuroscience*, 2, 64-75.
- Gray, J. R. & Thompson, P. M. (2004). Neurobiology of intelligence: science and ethics. *Nature Neuroscience*, 5, 471-82.
- Grazzini, E., Guillon, G., Mouillac, B. & Zingg, H. H. (1998). Inhibition of oxytocin receptor function by direct binding of progesterone. *Nature*, 392, 509-12.
- Grech, A., Takei, N. & Murray, R. M. (1998). Psychosis and cannabis use. *Schizophrenia Research*, 29, 21.
- Green, M. J. & Phillips, M. L. (2004). Social threat perception and the evolution of paranoia. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 28, 333-42.
- Greenfield, S. (2001). *Brain Story: Unlocking our Inner World of Emotions, Memories, Ideas, and Desires*. New York: Dorling Kindersley.
- Greenough, W. T., Juraska, J. M. & Volkmar, F. R. (1979). Maze training effects on dendritic branching in occipital cortex of adult rats. *Behavioral and Neural Biology*, 26, 287-97.
- Greist, J. H., Katzelnick, D. J., Jefferson, J. W. & Kobak, K. A. (1996). Treatment of social phobia with SSRIs. *European Neuropsychopharmacology*, 6, 4.
- Griez, E. & Schruers, K. (1998). Experimental pathophysiology of fear. *Journal of Psychosomatic Research*, 45, 493-503.
- Grigorenko, E. L. (2003). Epistasis and the genetics of complex traits. In R. Plomin, J. C. DeFries, I. W. Craig & P. McGuffin (eds). *Behavioral Genetics in the Postgenomic Era*. Washington, DC: American Psychological Association.
- Grigoryan, G. A., Gray, J. A., Rashid, T., Chadwick, A. & Hodges, H. (2000). Conditionally immortal stem cell grafts restore spatial learning in rats with lesions at the source of cholinergic projections. *Restorative Neurology and Neuroscience*, 17, 183-201.
- Grillon, C. (2002). Associative learning deficits increase symptoms of anxiety in humans. *Biological Psychiatry*, 51, 851-8.
- Grillon, C., Ameli, R., Charney, D. S., Krystal, J. & Braff, D. (1992). Startle gating deficits occur across prepulse intensities in schizophrenic patients. *Biological Psychiatry*, 32, 939-43.
- Grillon, C. & Baas, J. (2003). A review of the modulation of the startle reflex by affective states and its application in psychiatry. *Clinical Neurophysiology*, 114, 1557-79.
- Grillon, C. & Davis, M. (1997). Fear-potentiated startle conditioning in humans: Explicit and contextual cue conditioning following paired versus unpaired training. *Psychophysiology*, 34, 451-8.
- Grillon, C., Merikangas, K. R., Dierker, L., Snidman, N., Arriaga, R. I., Kagan, J., Donzella, B., Dikel, T. & Nelson, C. (1999). Startle potentiation by threat of aversive stimuli and darkness in adolescents: A multi-site study. *International Journal of Psychophysiology*, 32, 63-73.
- Grillon, C. & Morgan, C. A. (1996). Fear-potentiated startle in Vietnam veterans with PTSD. *Biological Psychiatry*, 39, 555-6.
- Groh, J. M., Trause, A. S., Underhill, A. M., Clark, K. R. & Inati, S. (2001). Eye position influences auditory responses in primate inferior colliculus. *Neuron*, 29, 509-18.
- Gronwall, D. M. A. (1977). Paced auditory serial-addition task: A measure of recovery from concussion. *Perceptual and Motor Skills*, 44, 367-73.
- Grossberg, S. & Schmajuk, N. A. (1987). Neural dynamics of attentionally modulated Pavlovian conditioning: Conditioned reinforcement, inhibition, and opponent processing. *Psychobiology*, 15, 195-240.
- Grunhaus, L., Schreiber, S., Dolberg, O. T., Polak, D. & Dannon, P. N. (2003). A randomised controlled comparison of electroconvulsive therapy and repetitive transcranial magnetic stimulation in severe and resistant nonpsychotic major depression. *Biological Psychiatry*, 53, 324-31.
- Gruzelier, J. H. (1996). The factorial structure of schizotypy. I. Affinities and contrasts with syndromes of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 22, 611-20.
- Gruzelier, J. H. (1999). Functional neuropsychophysiological asymmetry in schizophrenia: A review and reorientation. *Schizophrenia Bulletin*, 25, 91-120.
- Gruzelier, J. (2002). A Janusian perspective on the nature, development and structure of schizophrenia and schizotypy. *Schizophrenia Research*, 54, 95-103.
- Gunduz, H., Woerner, M. G., Alvir, J. M., Degreef, G. & Lieberman, J. A. (1999). Obstetric complications in schizophrenia, schizoaffective disorder and normal comparison subjects. *Schizophrenia Research*, 40, 237-43.
- Haaga, D. A. F. & Beck, A. T. (1995). Perspectives on depressive realism: Implications for cognitive theory of depression. *Behaviour Research and Theory*, 33, 41-8.

- Hamilton, W. D. (1963). The evolution of altruistic behaviour. *The American Naturalist*, 97, 354-6.
- Hamilton, W. D. (1964a). The genetical evolution of social behaviour, I. *Journal of Theoretical Biology*, 7, 1-16.
- Hamilton, W. D. (1964b). The genetical evolution of social behaviour, II. *Journal of Theoretical Biology*, 7, 17-52.
- Hamilton, W. D. (1996). *Narrow Roads of Gene Land: The Collected Papers of W. D. Hamilton*. New York: W. H. Freeman/Spektrum.
- Hamm, A. O., Greenwald, M. K., Bradley, M. M. & Lang, P. J. (1993). Emotional learning, hedonic change, and the startle probe. *Journal of Abnormal Psychology*, 102, 453-65.
- Hamm, A. O., Cuthbert, B. N., Globisch, J. & Vaitl, D. (1997). Fear and the startle reflex: Blink modulation and autonomic response patterns in animal and mutilation fearful subjects. *Psychophysiology*, 34, 97-107.
- Hariri, A. R., Mattay, V. S., Tessitore, A., Fera, F. & Weinberger, D. R. (2003). Neocortical modulation of the amygdala response to fear stimuli. *Biological Psychiatry*, 53, 494-501.
- Hariri, A. R., Mattay, V. S., Tessitore, A., Kolachana, B., Fera, F., Goldman, D., Egan, M. F. & Weinberger, D. R. (2002a). Serotonin transporter genetic variation and the response of the human amygdala. *Science*, 297, 400-3.
- Hariri, A. R., Tessitore, A., Mattay, V. S., Fera, F. & Weinberger, D. R. (2002b). The amygdala response to emotional stimuli: A comparison of faces and scenes. *Neuroimage*, 17, 317-23.
- Hariri, A. R. & Weinberger, D. R. (2003). Functional neuroimaging of genetic variation in serotonergic neurotransmission. *Genes, Brain and Behaviour*, 2, 341-9.
- Harnish, R. M. (2002). *Minds, Brains, Computers: An Historical Introduction to the Foundations of Cognitive Science*. Oxford: Blackwell.
- Harvey, P. D. & Sharma, T. (2002). *Understanding and Treating Cognition in Schizophrenia: A Clinician's Handbook*. London: Martin Dunitz.
- Hashimoto, R., Straub, R. E., Weickert, C. S., Hyde, T. M., Kleinman, J. E. & Weinberger, D. R. (2004). Expression analysis of neuregulin-1 in the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. *Molecular Psychiatry*, 9, 299-307.
- Hawk, L. W. & Cook, E. W. (2000). Independence of valence modulation and prepulse inhibition of startle. *Psychophysiology*, 37, 5-12.
- Hawkins, R. D. & Kandel, E. R. (1984). Is there a cell-biological alphabet for simple forms of learning? *Psychological Review*, 91, 375-91.
- Haykin, S. (1999). *Neural Networks: A Comprehensive Foundation*. New Jersey: Prentice Hall.
- Hebb, D. O. (1949). *The Organization of Behaviour: A Neuropsychological Theory*. London: Wiley.
- Hebb, D. O. (1953). On human thought. *Canadian Journal of Psychology*, 7, 99-110.
- Hebb, D. O. (1955). Drives and the C.N.S. (Conceptual Nervous System). *Psychological Review*, 62, 243-54.
- Hecht-Nielsen, R. (1991). *Neurocomputing*. Reading: Addison-Wesley.
- Heim, C., Newport, D. J., Bonsall, R., Miller, A. H. & Nemerof, C. B. (2001). Altered pituitary-adrenal axis response to provocative challenge tests in adult survivors of childhood abuse. *American Journal of Psychiatry*, 158, 575-81.
- Hermann, C., Ziegler, S., Birbaumer, N. & Flor, H. (2002). Psychophysiological and subjective indicators of aversive Pavlovian conditioning in generalized social phobia. *Biological Psychiatry*, 52, 328-37.
- Hess, R. A., Bunick, D., Lee, K., Bahr, J., Taylor, J. A., Korach, K. S. & Lubahn, D. B. (1997). A role for oestrogens in the male reproductive system. *Nature*, 390, 509-12.
- Heston, L. L. (1966). Psychiatric disorders in foster home reared children of schizophrenic mothers. *British Journal of Psychiatry*, 112, 819-25.
- Hines, M., Golombok, S., Rust, J., Johnston, K. J. & Golding, J. (2002). Testosterone during pregnancy and gender role behaviour of preschool children: A longitudinal study. *Child Development*, 73, 1678-87.
- Hodges, A., Byrne, M., Grant, E. & Johnstone, E. (1999). People at risk of schizophrenia. Sample characteristics of the first 100 cases in the Edinburgh High-Risk Study. *British Journal of Psychiatry*, 174, 547-53.
- Holzman, P. S., Kringlen, E., Levy, D. L. & Haberman, S. J. (1980). Deviant eye tracking in twins discordant for psychosis. A replication. *Archives of General Psychiatry*, 37, 627-31.
- Hom, J. & Reitan, R. M. (1990). Generalized cognitive function after stroke. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 12, 644-54.
- Honey, G. D., Bullmore, E. T., Soni, W., Varatheesan, M., Williams, S. C. & Sharma, T. (1999). Differences in frontal cortical activation by a working memory task after substitution of risperidone for

- typical antipsychotic drugs in patients with schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 96, 13432-7.
- Horrobin, D. F. (1998). Schizophrenia: The illness that made us human. *Medical Hypotheses*, 50, 269-88.
- Horrobin, D. F. (2001). *The Madness of Adam and Eve: How Schizophrenia Shaped Humanity*. London: Bantam.
- Hosokawa, T., Rusakov, D. A., Bliss, T. V. & Fine, A. (1995). Repeated confocal imaging of individual dendritic spines in the living hippocampal slice: Evidence for changes in length and orientation associated with chemically induced LTP. *Journal of Neuroscience*, 15, 5560-73.
- Hubel, D. H. & Wiesel, T. N. (1962). Receptive fields, binocular interaction and functional architecture in the cat's visual cortex. *Journal of Physiology*, 160, 106-54.
- Hubel, D. H. & Wiesel, T. N. (1977). Ferrier lecture. Functional architecture of macaque monkey visual cortex. *Proceedings of the Royal Society of London: Biological Sciences*, 198, 1-59.
- Hubel, D. H. & Wiesel, T. N. (1979). Brain mechanisms of vision. *Scientific American*, 241, 150-62.
- Hultman, C. M., Sparen, P., Takei, N., Murray, R. M. & Cnattingius, S. (1999). Prenatal and perinatal risk factors for schizophrenia, affective psychosis, and reactive psychosis of early onset: Case-control study. *British Medical Journal*, 318, 421-6.
- Humphrey, N. (1986). *The Inner Eye*. London: Faber & Faber.
- Humphrey, N. (1987). The inner eye of consciousness. In C. Blakemore & S. Greenfield (eds). *Mind-waves*. Oxford: Blackwell.
- Humphreys, G. W. & Riddoch, M. J. (1987). *To See But Not to See: A Case Study of Visual Agnosia*. Hove: Erlbaum.
- Hutchinson, G., Takei, N., Fahy, T. A., Bhugra, D., Gilvarry, C., Moran, P., Mallett, R., Sham, P., Leff, J. & Murray, R. M. (1996). Morbid risk of schizophrenia in first-degree relatives of white and African-Caribbean patients with psychosis. *British Journal of Psychiatry*, 169, 776-80.
- Huxley, J., Mayr, E., Osmond, H. & Hoffer, A. (1964). Schizophrenia as a genetic morphism. *Nature*, 204, 220-1.
- Issa, A. M. (2000). Ethical considerations in clinical pharmacogenomics research. *Trends in Pharmacological Science*, 21, 247-9.
- Jackendoff, R. (1987). *Consciousness and the Computational Mind*. Cambridge, MA: MIT Press.
- Jamison, K. R. (1993). *Touched with Fire: Manic-Depressive Illness and the Artistic Temperament*. New York: Free Press.
- Jamison, K. R. (1995). *An Unquiet Mind*. New York: Knopf.
- Jamison, K. R. (2002). *Manic-Depressive Illness and Creativity*. *Scientific American* (Mysteries of the Mind special edition), 32-7.
- Janszky, J., Szucs, A., Halasz, P., Borbely, C., Hollo, A., Barsi, P. & Mirnics, Z. (2002). Orgasmic aura originates from the right hemisphere. *Neurology*, 58, 302-4.
- Jarvik, L. F. & Deckard, B. S. (1977). The Odyssean personality. A survival advantage for carriers of genes predisposing to schizophrenia? *Neuropsychobiology*, 3, 179-91.
- Jasper, H. (1958). Report on the committee on methods of clinical examination in electroencephalography. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 10, 370-5.
- Jeffreys, A. J., Wilson, V. & Thein, S. L. (1985). Individual-specific 'fingerprints' of human DNA. *Nature*, 316, 76-9.
- Jemmot, J. B. & Magloire, K. (1988). Academic stress, social support, and secretory immunoglobulin A. *Journal of Personality and Social Psychology*, 55, 803-10.
- Jennings, J. M., McIntosh, A. R., Kapur, S., Zipursky, R. B. & Houle, S. (1998). Functional network differences in schizophrenia: A rCBF study of semantic processing. *Neuroreport*, 9, 1697-1700.
- Jeste, D. V., Lacro, J. P., Bailey, A., Rockwell, E., Harris, M. J. & Caligiuri, M. P. (1999). Lower incidence of tardive dyskinesia with risperidone compared with haloperidol in older patients. *Journal of the American Geriatric Society*, 47, 716-19.
- Johnstone, E. C., Abukmeil, S. S., Byrne, M., Clafferty, R., Grant, E., Hodges, A., Lawrie, S. M. & Owens, D. G. C. (2000). Edinburgh high risk study-findings after four years: Demographic, attainment and psychopathological issues. *Schizophrenia Research*, 46, 1-15.
- Johnstone, E. C., Crow, T. J., Frith, C. D., Husband, J. and Kreel, L. (1976). Cerebral ventricular size and cognitive impairment in chronic schizophrenia. *Lancet*, 2, 924-6.
- Jones, P. B., Rantakallio, P., Hartikainen, A. L., Isohanni, M. & Sipila, P. (1998). Schizophrenia as a long-term outcome of pregnancy, delivery, and perinatal complications: A 28-year follow-up of the 1966 north Finland general population birth cohort. *American Journal of Psychiatry*, 155, 355-64.
- Jones, P., Rodgers, B., Murray, R. & Marmot, M. (1994). Child development risk factors for adult schizophrenia in the British 1946 birth cohort. *Lancet*, 344, 1398-402.

- Jones, S. (2003). *Y: The Descent of Men*. New York: Houghton Mifflin.
- Joseph, M. H., Peters, S. L., Moran, P. M., Grigoryan, G. A., Young, A. M. & Gray, J. A. (2000). Modulation of latent inhibition in the rat by altered dopamine transmission in the nucleus accumbens at the time of conditioning. *Neuroscience*, 101, 921-30.
- Kalat, J. W. (1998). *Biological Psychology* (6th edn). Pacific Grove, CA: Brooks/Cole.
- Kalidindi, S. & McGuffin, P. (2003). The genetics of affective disorders: Present and future. In R. Plomin, J. C. DeFries, I. W. Craig & P. McGuffin (eds). *Behavioral Genetics in the Postgenomic Era*. Washington, DC: American Psychological Association.
- Kamin, L. J. (1968). 'Attention like' processes in classical conditioning. In M. R. Jones (ed.), *Miami Symposium on the Prediction of Behavior, 1967: Aversive Stimulation*. Coral Gables: University of Miami Press.
- Kamin, L. J. (1974). *The Science and Politics of IQ*. Potomac, MD: Erlbaum.
- Kandel, E. R. (1991). Cellular mechanisms of learning and the biological basis of individuality. In E. R. Kandel, J. H. Schwartz & T. M. Jessell (eds), *Principles of Neural Science*. Norwalk: Appleton & Lange.
- Kaney, S. & Bentall, R. P. (1989). Persecutory delusions and attributional style. *British Journal of Medical Psychology*, 62, 191-8.
- Kang, D. H., Davidson, R. J., Coe, C., Wheeler, R. R., Tomarken, A. J. & Erschler, W. B. (1991). Frontal brain asymmetry and immune function. *Behavioural Neuroscience*, 105, 860-9.
- Kapitany, T., Schindl, M., Schindler, S. D., HeBelmann, B., Füreder, T., Barnas, C., Sieghart, W. & Kasper, S. (1999). The citalopram challenge test in patients with major depression and in healthy controls. *Psychiatry Research*, 88, 75-88.
- Kapur, S., Zipursky, R. B., Remington, G., Jones, C., DaSilva, J., Wilson, A. A. & Houle S. (1998). 5-HT₂ and D₂ receptor occupancy of olanzapine in schizophrenia: a PET investigation. *American Journal of Psychiatry*, 155, 921-8.
- Karoumi, B., Saoud, M., d'Amato, T., Rosenfeld, F., Denise, P., Gutknecht, C., Gaveau, V., Beaulieu, F. E., Dalery, J. & Rochet, T. (2001). Poor performance in smooth pursuit and antisaccadic eye-movement tasks in healthy siblings of patients with schizophrenia. *Psychiatry Research*, 101, 209-19.
- Katsanis, J., Kortenkamp, S., Iacono, W. G. & Grove, W. M. (1997). Antisaccade performance in patients with schizophrenia and affective disorder. *Journal of Abnormal Psychology*, 106, 468-72.
- Katzman, M. A., Struzik, L., Vijay, N., Coonerty-Femiano, A., Mahamed, S. & Duffin, J. (2002). Central and peripheral chemoreflexes in panic disorder. *Psychiatry Research*, 113, 181-92.
- Keck, M. E., Welt, T., Müller, M. B., Erhardt, A., Ohl, P., Toschi, N., Holsboer, F. & Sillaber, I. (2002). Repetitive transcranial magnetic stimulation increases the release of dopamine in the mesolimbic and mesostriatal system. *Neuropharmacology*, 43, 101-9.
- Keefe, R. S., Silva, S. G., Perkins, D. O. & Lieberman, J. A. (1999). The effects of atypical antipsychotic drugs on neurocognitive impairment in schizophrenia: A review and meta-analysis. *Schizophrenia Bulletin*, 25, 201-22.
- Kelso, S. R. & Brown, T. H. (1986). Differential conditioning of associative synaptic enhancement in hippocampal brain slices. *Science*, 232, 85-7.
- Kelso, S. R., Ganong, A. H. & Brown, T. H. (1986). Hebbian synapses in the hippocampus. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 83, 5326-30.
- Kemali, D., Maj, M., Galderisi, S., Ariano, M. G., Cesarelli, M., Milici, N., Salvati, A., Valente, A. & Volpe, M. (1985). Clinical and neuropsychological correlates of cerebral ventricular enlargement in schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research*, 19, 587-96.
- Kendler, K. S. & Diehl, S. R. (1993). The genetics of schizophrenia: A current, genetic-epidemiologic perspective. *Schizophrenia Bulletin*, 19, 261-85.
- Kendler, K. S., Gruenberg, A. M. & Kinney, D. K. (1994a). Independent diagnoses of adoptees and relatives as defined by DSM-III in the provincial and national samples of the Danish Adoption Study of Schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 51, 456-68.
- Kendler, K. S., Karkowski-Shuman, L., O'Neill, F. A., Straub, R. E., MacLean, C. J. & Walsh, D. (1997). Resemblance of psychotic symptoms and syndromes in affected sibling pairs from the Irish Study of High-Density Schizophrenia Families: Evidence for possible etiologic heterogeneity. *American Journal of Psychiatry*, 154, 191-8.
- Kendler, K. S., Kessler, R. C., Neale, M. C., Heath, A. C. & Eaves, L. J. (1993). The prediction of major depression in women: Toward an integrated etiologic model *American Journal of Psychiatry*, 150, 1139-48.
- Kendler, K. S., Neale, M. C., Kessler, R. C., Heath, A. C. & Eaves, L. J. (1992). Major depression and generalized anxiety disorder: Same genes, (partly) different environments? *Archives General Psychiatry*, 49, 716-22.

- Kendler, K. S., Prescott, C. A., Myers, J. & Neale, M. C. (2003). The structure of genetic and environmental risk factors for common psychiatric and substance use disorders in men and women. *Archives of General Psychiatry*, 60, 929-37.
- Kendler, K. S., Walters, E. E., Truett, K. R., Heath, A. C., Neale, M. C., Martin, N. G. & Eaves, L. J. (1994). Sources of individual differences in depressive symptoms: Analysis of two samples of twins and their families. *American Journal of Psychiatry*, 151, 1605-14.
- Kennedy, J. L., Collier, D. A. & Rietschel, M. (2000). Pharmacogenetics in psychiatry satellite meeting at the American College of Neuropsychopharmacology, 2000. *Neuropsychopharmacology*, 26, 123-7.
- Kety, S. S., Wender, P. H., Jacobsen, B., Ingraham, L. J., Jansson, L., Faber, B. & Kinney, D. K. (1994). Mental illness in the biological and adoptive relatives of schizophrenic adoptees. Replication of the Copenhagen Study in the rest of Denmark. *Archives of General Psychiatry*, 51, 442-55.
- Khan, A., Leventhal, R. M., Khan, S. & Brown, W. A. (2002). Suicide risk in patients with anxiety disorders: A meta-analysis of the FDA database. *Journal of Affective Disorders*, 68, 183-90.
- Kiessling, A. A. & Anderson, S. (2003). *Human Embryonic Stem Cells: An Introduction to the Science and Therapeutic Potential*. Sudbury, MA: Jones & Bartlett.
- Klein, D. F. (1993). False suffocation alarms, spontaneous panics, and related conditions. *Archives of General Psychiatry*, 50, 306-17.
- Kline, P. (1993). *The Handbook of Psychological Testing*. London: Routledge.
- Kmita, M., Fraudeau, N., Herault, Y. & Duboule, D. (2002). Serial deletions and duplications suggest a mechanism for the collinearity of Hoxd genes in limbs. *Nature*, 420, 145-50.
- Knutson, B., Momenan, R., Rawlings, R. R., Fong, G. W. & Hommer, D. (2001). Negative association of neuroticism with brain volume ratio in healthy humans. *Biological Psychiatry*, 50, 685-90.
- Koch, C. (2004). *The Quest for Consciousness: A Neuro-Biological Approach*. Englewood, CO: Roberts.
- Koenig, J. I., Kirkpatrick, B. & Lee, P. (2002). Glucocorticoid hormones and early brain development in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 27, 309-18.
- Kofika, K. (1935). *Principles of Gestalt Psychology*. New York: Harcourt Brace.
- Koh, K. B. (1998). Emotion and immunity: Relation to individual differences in subclinical anxiety. *Journal of Psychosomatic Research*, 45, 107-11.
- Kolb, B. & Whishaw, I. Q. (2003). *Fundamentals of Human Neuropsychology* (5th edn). New York: Worth Publishers.
- Konsman, J. P., Parnet, P. & Dantzer, R. (2002). Cytokine-induced sickness behaviour: Mechanisms and implications. *Trends in Neuroscience*, 25, 154-9.
- Kroto, H. (2002). Opinion. *The Times Higher Education Supplement*, 22 November.
- Kubler, A. (2004). 'Locked in': Have psychologists got the key? *The Psychologist: Bulletin of the British Psychological Society*, 17, 128-31.
- Kuelz, A. K., Hohagen, F. & Voderholzer, U. (2004). Neuropsychological performance in obsessive-compulsive disorder: A critical review. *Biological Psychology*, 65, 185-236.
- Kumar, A., Bilker, W., Lavretsky, H. & Gottlieb, G. (2000). Volumetric asymmetries in late-onset mood disorders: An attenuation of frontal asymmetry with depression severity. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 100, 41-7.
- Kumari, V., Soni, W. & Sharma, T. (1999). Normalization of information processing deficits in schizophrenia with clozapine. *American Journal of Psychiatry*, 156, 1046-51.
- Kumari, V., Ffytche, D. H., Williams, S. C. R. & Gray, J. A. (submitted). Personality predicts fMRI activity during working memory and at rest.
- Kwon, J. S., McCarley, R. W., Hirayasu, Y., Anderson, J. E., Fischer, I. A., Kikinis, R., Jolesz, F. A. & Shenton, M. E. (1999). Left planum temporale volume reduction in schizophrenia. *Archives General Psychiatry*, 56, 142-8.
- Landis, C. & Hunt, W. A. (1939). *The Startle Pattern*. New York: Farrar.
- Lang, P. J., Bradley, M. M., Cuthbert, B. N. & Partrick, C. J. (1992). Emotion and psychopathology: A startle probe analysis. In L. J. Chapman, J. P. Chapman & D. C. Fowles (eds). *Progress in Experimental Personality and Psychopathology Research*. New York: Springer.
- Lawrie, S. M., Byrne, M., Miller, P., Hodges, A., Clafferty, R. A., Cunningham Owens, D. G. & Johnstone, E. C. (2001). Neurodevelopmental indices and the development of psychotic symptoms in subjects at high risk of schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 178, 524-30.
- Lawrie, S. M., Whalley, H., Kestelman, J. N., Abukmeil, S. S., Byrne, M., Hodges, A., Rimmington, J. E., Best, J. J. K., Owens, D. G. C. & Johnstone, E. C. (1999). Magnetic resonance imaging of brain in people at high risk of developing schizophrenia. *Lancet*, 353, 30-3.

- Lawson, C., MacLeod, C. & Hammond, G. (2002). Interpretation revealed in the blink of an eye: Depressive bias in the resolution of ambiguity. *Journal of Abnormal Psychology*, 111, 321-8.
- Lazarou, J., Pomeranz, B. H. & Carey, P. N. (1998). Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: A meta-analysis of prospective studies. *Journal of the American Medical Association*, 279, 1200-5.
- Leboyer, M., Bellivier, F., Nosten-Bertrand, M., Jouvent, R., Pauls, D. & Mallett, J. (1998). Psychiatric genetics: Search for phenotypes. *Trends in Neuroscience*, 21, 102-5.
- Leckman, J. F., Mayes, L. C. & Cohen, D. J. (2002). Primary maternal preoccupation revisited: Circuits, genes, and the crucial role of early life experience. *South African Psychiatry Review*, 5, 4-12.
- LeDoux, J. E. (1996). *The Emotional Brain: The Mysterious Underpinnings of Emotional Life*. New York: Simon & Schuster.
- LeDoux, J. (1996). Emotional networks and motor control: A fearful view. *Progress in Brain Research*, 107, 437-46.
- LeDoux, J. E. (2000). Emotion circuits in the brain. *Annual Review of Neuroscience*, 23, 155-84.
- LeDoux, J. E. (2002). *Synaptic Self: How Our Brains Become Who We Are*. New York: Viking.
- Lee, W. E., Wadsworth, M. E. J. & Hotop, M. (2006). The protective role of trait anxiety: A longitudinal cohort study. *Psychological Medicine*, 36, 345-51.
- Leigh, R. J. & Zee, D. S. (1999). *The Neurology of Eye Movements* (3rd edn). New York: Oxford University Press.
- Lencer, R., Trillenberg-Krecker, K., Schwinger, E. & Arolt, V. (2003). Schizophrenia spectrum disorders and eye tracking dysfunction in singleton and multiplex schizophrenia families. *Schizophrenia Research*, 60, 33-45.
- Leonard, B. E. (2003). *Fundamentals of Psychopharmacology* (3rd edn). Chichester: Wiley.
- Lesch, K. P., et al. (1997). Molecular biology, pharmacology, and genetics of the serotonin transporter: Psychobiological and clinical implications. In H. G. Baumgarten & M. Gothert (eds). *Serotonergic Neurons and 5-HT Receptors in the CNS*. New York: Springer.
- Lesch, K. P. (2003). Neuroticism and serotonin: A developmental genetic perspective. In R. Plomin, J. C. DeFries, I. W. Craig & P. McGuffin (eds), *Behavioral Genetics in the Postgenomic Era*. Washington, DC: American Psychological Association.
- Lesch, K. P., Greenberg, B. D., Higley, J. D., Bennett, A. & Murphy, D. L. (2002). Serotonin transporter, personality, and behavior: Toward dissection of gene-gene and gene-environment interaction. In J. Benjamin, R. P. Ebstein & R. H. Belmaker (eds). *Molecular Genetics and the Human Personality*. Washington, DC: American Psychiatric Publishing.
- LeVay, S. (1991). A difference in hypothalamic structure between heterosexual and homosexual men. *Science*, 253, 1034-7.
- Levin, E. D., Wilson, W., Rose, J. E. & McEvoy, J. P. (1996). Nicotine-haloperidol interactions and cognitive performance in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 18, 221.
- Levy, D. L., Holzman, P. S., Matthyse, S. & Mendell, N. R. (1993). Eye tracking dysfunction and schizophrenia: A critical perspective. *Schizophrenia Bulletin*, 19, 461-536.
- Lewis, G., David, A., Andreasson, S. & Allebeck, P. (1992). Schizophrenia and city life. *Lancet*, 340, 137-40.
- Lewohl, J. M., Wang, L., Miles, M. F., Zhang, L., Dodd, P. R. & Harris, R. A. (2000). Gene expression in human alcoholism: Microarray analysis of frontal cortex. *Alcohol: Clinical and Experimental Research*, 24, 1873-82.
- Lewontin, R. C., Rose, S. & Kamin, L. J. (1984). *Not in our Genes*. New York: Pantheon.
- Lezak, M. D. (1995). *Neuropsychological Assessment*. Oxford: Oxford University Press.
- Lieberman, R. P., Spaulding, W. D. & Corrigan, P. W. (1995). Cognitive behavioural therapies in psychiatric rehabilitation. In S. R. Hirsch & D. R. Weinberger (eds). *Schizophrenia*. Oxford: Oxford University Press.
- Libet, B. (1982). Brain stimulation in the study of neuronal functions for conscious sensory experiences. *Human Neurobiology*, 1, 235-42.
- Libet, B. (1985). Unconscious cerebral initiative and the role of conscious will in voluntary action. *Behavioral and Brain Sciences*, 8, 529-66.
- Libet, B. (2003). Timing of conscious experience: Reply to the 2002 commentaries on Libet's findings. *Consciousness and Cognition*, 12, 321-31.
- Liddle, P. F., Priston, K. J., Frith, C. D. & Frackowiak, R. S. (1992). Cerebral blood flow and mental processes in schizophrenia. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 85, 224-7.
- Lindemann, B. (2001). Receptors and transduction in taste. *Nature*, 413, 219-25.
- Livingstone, M. & Hubel, D. (1995). Through the eyes of monkeys and men. In R. Gregory, H. Harris, P. Heard & D. Rose (eds). *The Artificial Eye*. Oxford: Oxford University Press.

- Llorca, P. M., Chereau, I., Bayle, F. J. & Lancon, C. (2002). Tardive dyskinesias and antipsychotics: A review. *European Psychiatry*, 17, 129-38.
- Loehlin, J. C. (1992). *Genes and Environment in Personality Development*. Newbury Park, CA: Sage.
- Loehlin, J. C. & Nichols, R. C. (1976). *Heredity, Environment, and Personality: A Study of 850 Sets of Twins*. Austin: University of Texas Press.
- Loewi, O. (1953). *From the Workshop of Discoveries*. Lawrence: University of Kansas Press.
- Lopez, J. F., Vazquez, D. M., Chalmers, D. T. & Watson, S. J. (1997). Regulation of 5-HT receptors and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: Implications for the neurobiology of suicide. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 836, 106-34.
- Lorenz, K. (1965). Preface to the 1965 edition of *The Expression of the Emotions in Man and Animals*. In C. Darwin. *The Expression of the Emotions in Man and Animals*. Chicago: University of Chicago Press.
- Lubow, R. E. (1989). *Latent Inhibition and Conditioned Attention Theory*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Lubow, R. E. & De la Casa, G. (2002). Latent inhibition as a function of schizotypality and gender: Implications for schizophrenia. *Biological Psychology*, 59, 69-86.
- Lubow, R. E. & Gewirtz, J. C. (1995). Latent inhibition in humans: Data, theory, and implications for schizophrenia. *Psychological Bulletin*, 117, 87-103.
- Lubow, R. E., Ingberg-Sachs, Y., Zalstein-Orda, N. & Gewirtz, J. C. (1992). Latent inhibition in low and high 'psychotic prone' normal subjects. *Personality and Individual Differences*, 13, 563-72.
- Lumsden, C. J. & Wilson, E. O. (1981). *Genes, Mind, and Culture: The Coevolutionary Process*. Cambridge, MA: Harvard University Press.
- Lundh, L. G., Wikström, J., Westerlund, J. & Öst, L. G. (1999). Preattentive bias for emotional information in panic disorder with agoraphobia. *Journal of Abnormal Psychology*, 108, 222-32.
- Luo, M., Fee, M. S. & Katz, L. C. (2003). Encoding pheromonal signals in the accessory olfactory bulb of behaving mice. *Science*, 299, 1196-201.
- Lupien, S. J., de Leon, M., de Santi, S., Convit, A., Tarshish, C., Nair, N. P., Thakur, M., McEwen, B. S., Hauger, R. L. & Meaney, M. J. (1998). Cortisol levels during human aging predict hippocampal atrophy and memory deficits. *Nature Neuroscience*, 1, 69-73.
- Lykken, D. T. (1982). Presidential Address, 1981. Research with twins: The concept of emergensis. *Psychophysiology*, 19, 361-73.
- Macciardi, F., Verga, M., Kennedy, J. L., Cavallini, M. C., Catalano, M. & Smeraldi, E. (1994). Association between schizophrenia and the dopamine receptor DRD4. *European Neuropsychopharmacology*, 4, 375-6.
- Mackintosh, N. J. (ed.). (1994). *Animal Learning and Cognition*. San Diego, CA: Academic Press.
- Macmillan, M. B. (2000a). *An Odd Kind of Fame: Stories of Phineas Gage*. Cambridge, MA: MIT Press.
- Macmillan, M. B. (2000b). Restoring Phineas Gage: A 150th retrospective. *Journal of the History of the Neurosciences*, 9, 42-62.
- MacPhail, E. M. (1998). *The Evolution of Consciousness*. Oxford: Oxford University Press.
- Maddox, B. (2002). *Rosalind Franklin: The Dark Lady of DNA*. New York: Harper Collins.
- Malmberg, A., Lewis, G., David, A. & Allebeck, P. (1998). Premorbid adjustment and personality in people with schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 172, 308-13.
- Malthus, T. (1798). *An Essay on the Principle of Population*. London: J. Johnson.
- Manki, H., Kanba, S., Muramatsu, T., Higuchi, S., Suzuki, E., Matsushita, S., Ono, Y., Chiba, H., Shintani, F., Nakamura, M., Yagi, G. & Asai, M. (1996). Dopamine D2, D3 and D4 receptor and transporter gene polymorphisms and mood disorders. *Journal of Affective Disorders*, 40, 7-13.
- Manktelow, K. I. & Evans, J. S. (1979). Facilitation of reasoning by realism: Effect or non-effect? *British Journal of Psychology*, 70, 477-88.
- Mann, J. J., Anjilvel, S., Campbell, C. E., Van Heertum, R. L. & Malone, K. M. (1997). PET studies of prefrontal cortical activation by serotonin in major depression. *Biological Psychiatry*, 42, 216.
- Maquire, E. A., Frackowiak, R. S. J. & Frith, C. D. (1997). Recalling routes around London: Activation of the right hippocampus in taxi drivers. *Journal of Neuroscience*, 17, 7103-10.
- Maquire, E. A., Gadian, D. G., Johnsrude, I. S., Good, C. D., Ashburner, J., Frackowiak, R. S. & Frith, C. D. (2000). Navigation-related structural changes in the hippocampi of taxi drivers. *Proceedings of the National Academy of Science*, 97, 4398-403.
- Margolese, H. C., Malchy, L., Negrete, J. C., Tempier, R. & Gill, K. (2004). Drug and alcohol use among patients with schizophrenia and related psychoses: Levels and consequences. *Schizophrenia Research*, 67, 157-66.
- Marks, I. M. (1969). *Fears and Phobias*. New York: Academic Press.

- Marks, I. M. & Nesse, R. (1997). Fear and fitness: An evolutionary analysis of anxiety disorders. In S. Baron-Cohen (ed.). *The Maladapted Mind: Classic Readings in Evolutionary Psychopathology*. Hove: Psychology Press.
- Marr, D. (1982). *Vision: A Computational Investigation into the Human Representation and Processing of Visual Information*. San Francisco, CA: Freeman.
- Martin, S. J. & Morris, R. G. M. (2002). New life in an old idea: The synaptic plasticity and memory hypothesis revisited. *Hippocampus*, 12, 609-36.
- Mason, O., Claridge, G. & Jackson, M. (1995). New scales for the assessment of schizotypy. *Personality and Individual Differences*, 18, 7-13.
- Matchett, G. & Davey, G. C. (1991). A test of a disease-avoidance model of animal phobias. *Behavioral Research Therapy*, 29, 91-4.
- Matthews, G., Deary, I. J. & Whiteman, M. C. (2003). *Personality Traits* (2nd edn). Cambridge: Cambridge University Press.
- Matthews, G. & Gilliland, K. (1999). The personality theories of H. J. Eysenck and J. A. Gray: A comparative review. *Personality and Individual Differences*, 26, 583-626.
- Mawer, S. (2003). DNA and the meaning of life. *Nature Genetics*, 33, 453.
- McBride, W. J., Murphy, J. M. & Ikemoto, S. (1999). Localisation of brain reinforcement mechanisms: intracranial self-administration and intracranial place-conditioning studies. *Behavioral Brain Research*, 101, 129-52.
- McCarley, R. W., Wible, C. G., Frumin, M., Hirayasu, Y., Levitt, J. J., Fischer, I. A. & Shenton, M. E. (1999). MRI anatomy of schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 45, 1099-119.
- McClintock, M. K. (1999). Reply: Reproductive biology: Pheromones and regulation of ovulation. *Nature*, 401, 232-3.
- McClure, S. M., Daw, N. D. & Montague, P. R. (2003). A computational substrate for incentive salience. *Trends in Neurosciences*, 26, 423-8.
- McCulloch, W. S. & Pitts, W. (1943). A logical calculus of the ideas imminent in nervous activity. 1943. *Bulletin of Mathematical Biophysics*, 9, 127-47.
- McDowell, J. E. & Clementz, B. A. (2001). Behavioral and brain imaging studies of saccadic performance in schizophrenia. *Biological Psychology*, 57, 5-22.
- McFarlane, A. C. (1989). The aetiology of post-traumatic morbidity: Predisposing, precipitating and perpetuating factors. *British Journal of Psychiatry*, 154, 221-8.
- McGorry, P. D. & Gleeson, J. (2003). *Psychological Interventions in Early Psychosis: A Treatment Handbook*. Chichester: Wiley.
- McGue, M. & Gottesman, I. I. (1989). A single dominant gene still cannot account for the transmission of schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 46, 478-80.
- McGuffin, P. & Kalidindi, S. (2002). The genetics of affective disorders: Present and future. In R. Plomin, J. C. DeFries, I. W. Craig & P. McGuffin (eds). *Behavioral Genetics in the Postgenomic Era*. Washington, DC: American Psychiatric Press.
- McGuffin, P., Owen, M. J., O'Donovan, M. C., Thapar, A. & Gottesman, I. I. (1994). *Seminars in Psychiatric Genetics*. London: Gaskell Press.
- McGuffin, P., Katz, R., Watkins, S. & Rutherford, J. (1996). A hospital-based twin register of the heritability of DSM-IV unipolar depression. *Archives of General Psychiatry*, 53, 129-36.
- McGuffin, P., Katz, R. & Bebbington, P. (1988). The Camberwell Collaborative Depression Study. III. Depression and adversity in the relatives of depressed probands. *British Journal of Psychiatry*, 152, 775-82.
- McNaughton, N. (2004). The conceptual nervous system of J. A. Gray: Anxiety and neuroticism. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 28, 227-8.
- McNaughton, N. & Corr, P. J. (2004). A two-dimensional neuropsychology of defense: Fear/anxiety and defensive distance. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 28, 285-305.
- Meehl, P. E. (1962). Schizotaxia, schizotypy, schizophrenia. *American Psychologist*, 17, 827-38.
- Meehl, P. E. (2001). Primary and secondary hypohedonia. *Journal of Abnormal Psychology*, 110, 188-93.
- Meeks, J. J., Weiss, J. & Jameson, L. J. (2003). Dax1 is required for testis determination. *Nature Genetics*, 34, 32-3.
- Melzack, R. & Wall, P. D. (1965). Pain mechanisms: A new theory. *Science*, 150, 971-9.
- Melzack, R. & Wall, P. (1984). *The Challenge of pain*. Harmondsworth: Penguin.
- Mendel, G. (1866). Versuche über Pflanzen-Hybriden (Experiments in Plant Hybridization). *Verhandlungen des naturforschenden Vereines in Brünn* (Proceedings of the Natural History Society of Brünn), 4, 1865, 3-47.

- Merikangas, K., Fenton, B., Stolar, M. & Dierker, L. (1998). Familial aggregation and high risk study of social phobia. *European Psychiatry*, 13, 170.
- Merikangas, K. R., Avenevoli, S., Dierker, L. & Grillon, C. (1999). Vulnerability factors among children at risk for anxiety disorders. *Biological Psychiatry*, 46, 1523-35.
- Mersch, P. P., Middendorp, H. M., Bouhuys, A. L., Beersma, D. G. & Van den Hoofdakker, R. H. (1999). Seasonal affective disorder and latitude: A review of the literature. *Journal of Affective Disorders*, 53, 35-48.
- Metzger, L. J., Orr, S. P., Lasko, N. B. & Pitman, R. K. (1997). Auditory event-related potentials to tone stimuli in combat-related posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry*, 42, 1006-15.
- Metzger, L. J., Orr, S. P., Berry, N.J., Ahem, C. E., Lasko, N. B. & Pitman, R. K. (1999). Physiologic reactivity to startling tones in women with post-traumatic stress disorder. *Journal of Abnormal Psychology*, 108, 347-52.
- Michael, N. & Erfurth, A. (2004). Treatment of bipolar mania with right prefrontal rapid transcranial magnetic stimulation. *Journal of Affective Disorders*, 78, 252-7.
- Milinski, M. & Wedekind, C. (2001). Evidence for MHC-correlated perfume preferences in humans. *Behavioral Ecology*, 12, 140-9.
- Miller, A. R. & Rosenfeld, J. P. (2004). Response-specific scalp distributions in deception detection and ERP correlates of psychopathic personality traits. *Journal of Psychophysiology*.
- Miller, G. A., Galanter, E. & Pribram, K. H. (1960). *Plans and the Structure of Behavior*. New York: Holt.
- Miller, G. F. (2000). *The Mating Mind: How Sexual Choice Shaped the Evolution of Human Nature*. New York: Doubleday.
- Miller, G. (2000). Mental traits as fitness indicators: Expanding evolutionary psychology's adaptationism. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 907, 62-74.
- Miller, N. E. (1959). Liberalization of basic S-R concepts: Extensions to conflict behavior, motivation, and social learning. In S. Koch (ed.). *Psychology: A Study of Science*, vol. 2. New York: McGraw-Hill.
- Milner, A. D. & Goodale, M. A. (1995). *The Visual Brain in Action*. Oxford: Oxford University Press.
- Milner, B. (1966). Amnesia following operations on the temporal lobes. In C. W. M. Whitty & O. L. Zangwill (eds). *Amnesia*. London: Butterworths.
- Mogg, K., Bradley, B. P., Millar, N. & White, J. (1995). A follow-up study of cognitive bias in generalized anxiety disorder. *Behaviour Research and Therapy*, 33, 927-35.
- Mogg, K., Bradley, B. P., Dixon, C., Fisher, S., Twelftree, H. & McWilliams, A. (2000). Trait anxiety, defensiveness and selective processing of threat: An investigation using two measures of attentional bias. *Personality and Individual Differences*, 28, 1063-77.
- Money, J. & Ehrhardt, A. A. (1972). *Man and Woman, Boy and Girl: Gender Identity from Conception to Maturity*. Baltimore, MD: Johns Hopkins University Press.
- Money, J. & Ehrhardt, A. A. (1975). Ablation penis: Normal male infant sex-reassigned as a girl. *Archives of Sexual Behavior*, 4, 65-71.
- Monti-Bloch, L., Jennings-White, C., Dolberg, D. S. & Berliner, D. L. (1994). The human vomeronasal system. *Psychoneuroendocrinology*, 19, 673-86.
- Moore, H., Dvorakova, K., Jenkins, N. & Breed, W. (2002). Exceptional sperm cooperation in the wood mouse. *Nature*, 418, 174-7.
- Moran, C. M. W. (1966). *Churchill: The Struggle for Survival, 1940-1965*. Boston: Houghton Mifflin.
- Morris, J. S., Ohman, A. & Dolan, R. J. (1998). Conscious and unconscious emotional learning in the human amygdala. *Nature*, 393, 467-70.
- Mowrer, O. H. (1960). *Learning Theory and Behavior*. New York: Wiley.
- Munafò, M. R., Clark, T. G., Moore, L. R., Payne, E., Walton, R. & Flint, J. (2003). Genetic polymorphisms and personality in healthy adults: A systematic review and meta-analysis. *Molecular Psychiatry*, 8, 471-84.
- Murray, C. J. & Lopez, A. D. (1997). Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. *Lancet*, 349, 1269-76.
- Murray, R. M. & Lewis, S. W. (1987). Is schizophrenia a neurodevelopmental disorder? *British Medical Journal*, 295, 681-2.
- Musa, C., Lépine, J. P., Clark, D. M., Mansell, W. & Ehlers, A. (2003). Selective attention in social phobia and the moderating effect of a concurrent depressive disorder. *Behaviour Research and Therapy*, 41, 1043-54.
- Myhrman, A., Rantakallio, P., Isohanni, M., Jones, P. & Partanen, U. (1996). Unwantedness of a pregnancy and schizophrenia in the child. *British Journal of Psychiatry*, 169, 637-40.

- Nadel, L. & Jacobs, W. J. (1996). The role of the hippocampus in PTSD, panic and phobia. In N. Kato (ed.). *The Hippocampus: Functions and Clinical Relevance*. Amsterdam: Elsevier.
- Nasrallah, H. A., Kuperman, S., Jacoby, C. G., McCalley-Whitters, M. & Hamra, B. (1983). Clinical correlates of sulcal widening in chronic schizophrenia. *Psychiatry Research*, 10, 237-42.
- Nauta, W. J. (1972). Neural associations of the frontal cortex. *Acta Neurobiologiae Experimentalis*, 32, 125-40.
- Navon, D. (1977). Forest before trees: The precedence of global features in visual perception. *Cognitive Psychology*, 9, 353-83.
- Nelson, H. E. & O'Connell, A. (1978). Dementia: The estimate of premorbid intelligence levels using the National Adult Reading Test. *Cortex*, 14, 234-44.
- Neshige, R., Kuroda, Y., Kakigi, R., Fujiyama, F., Matoba, R., Yarita, M., Luders, H. & Shibasaki, H. (1991). Event-related brain potentials as indicators of visual recognition and detection of criminals by their use. *Forensic Science International*, 51, 95-103.
- Nesse, R. (1997). An evolutionary perspective on panic disorder and agoraphobia. In S. Baron-Cohen (ed.). *The Maladapted Mind: Classic Readings in Evolutionary Psychopathology*. Hove: Psychology Press.
- Nesse, R. M. & Williams, G. (1997). Are mental disorders diseases? In S. Baron-Cohen (ed.). *The Maladapted Mind: Classic Readings in Evolutionary Psychopathology*. Hove: Psychology Press.
- Nesse, R. M. & Williams, G. C. (1998). Evolution and the origins of disease. *Scientific American*, 279, 86-93.
- Noga, J. T., Bartley, A. J., Jones, D. W., Torrey, E. F. & Weinberger, D. R. (1996). Cortical gyral anatomy and gross brain dimensions in monozygotic twins discordant for schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 22, 27-40.
- Nowak, M. A. & Sigmund, K. (1998). Evolution of indirect reciprocity by image scoring. *Nature*, 393, 573-7.
- Nunn, J. A., Gregory, L. J., Brammer, M., Williams, S. C., Parslow, D. M., Morgan, M. J., Morris, R. G., Bullmore, E. T., Baron-Cohen, S. & Gray, J. A. (2002). Functional magnetic resonance imaging of synesthesia: Activation of V4/V8 by spoken words. *Nature Neuroscience*, 5, 371-5
- Oates, K. & Wilson, M. (2002). Nominal kinship cues facilitate altruism. *Proceedings of the Royal Society: Biological Sciences*, 269, 105-9.
- Ochsner, K. N. & Liberman, M. D. (2001). The emergence of social cognitive neuroscience. *American Psychology*, 56, 717-34.
- O'Driscoll, G. A., Lenzenweger, M. F. & Holzman, P. S. (1998). Antisaccades and smooth pursuit eye tracking and schizotypy. *Archives General Psychiatry*, 55, 837-43.
- O'Driscoll, G. A., Benkelfat, C., Florencio, P. S., Wolff, A. L., Joober, R., Lal, S. & Evans, A. C. (1999). Neural correlates of eye tracking deficits in first-degree relatives of schizophrenic patients: A positron emission tomography study. *Archives of General Psychiatry*, 56, 1127-34.
- Ohman, A. & Soares, J. J. (1993). On the automatic nature of phobic fear: Conditioned electrodermal responses to masked fear-relevant stimuli. *Journal of Abnormal Psychology*, 102, 121-32.
- Ohman, A. & Soares, J. J. F. (1998). Emotional conditioning to masked stimuli: expectancies for aversive outcomes following nonrecognized fear-relevant stimuli. *Journal of Experimental Psychology: General*, 127, 69-82.
- Okada, M. & Corfas, G. (2004). Neuregulin1 downregulates postsynaptic GABAA receptors at the hippocampal inhibitory synapse. *Hippocampus*, 14, 337-44.
- Okulski, P., Hess, G. & Kaczmarek, L. (2002). Anisomycin treatment paradigm affects duration of long-term potentiation in slices of the amygdala. *Neuroscience*, 114, 1-5.
- Olds, J. (1962). Hypothalamic substrates of reward. *Physiological Review*, 42, 554-604.
- Olds, J. & Milner, P. (1954). Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 47, 419-27.
- Olinic, A., Young, D. A. & Freedman, R. (1997). Increased levels of the nicotine metabolite cotinine in schizophrenic smokers compared to other smokers. *Biological Psychiatry*, 42, 1-5.
- Oquendo, M. A. & Mann, J. J. (2001). Neuroimaging findings in major depression, suicidal behaviour and aggression. *Clinical Neuroscience Research*, 1, 377-80.
- O'Regan, J. K. & Noe, A. (2001). A sensorimotor account of vision and visual consciousness. *Behavioral and Brain Sciences*, 24, 883-917.
- Orr, S. P. & Roth, W. T. (2000). Psychophysiological assessment: Clinical applications for PTSD. *Journal of Affective Disorders*, 61, 225-40.
- Owen, M. J. & O'Donovan, M. C. (2003). Schizophrenia and genetics. In R. Plomin, J. C. DeFries, I. W. Craig & P. McGuffin (eds). *Behavioral Genetics in the Postgenomic Era*. Washington, DC: American Psychological Association.

- Ownby, R. L. & Carmin, C. N. (1996). Further development of a neural network for panic disorder. *Biological Psychiatry*, 39, 524.
- Padberg, F., Di Michele, F., Zwanzger, P., Romeo, E., Bernardi, G., Schule, C., Baghai, T. C., Ella, R., Pasini, A. & Rupprecht, R. (2002). Plasma concentrations of neuroactive steroids before and after repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in depression. *Neuropsychopharmacology*, 27, 874-8.
- Panksepp, J. (1982). Toward a general psychobiological theory of emotions. *Behavioral and Brain sciences*, 5, 407-68.
- Panksepp, J. (1998). *Affective Neuroscience: The Foundations of Human and Animal Emotions*. New York: Oxford University Press.
- Panksepp, J. (2003). At the interface of the affective, behavioral, and cognitive neurosciences: Decoding the emotional feelings of the brain. *Brain and Cognition*, 52, 4-14.
- Paradiso, S., Johnson, D. L., Andreasen, N. C., O'Leary, D. S., Watkins, G. L., Ponto, L. L. & Hichwa, R. D. (1999). Cerebral blood flow changes associated with attribution of emotional valence to pleasant, unpleasant, and neutral visual stimuli in a PET study of normal subjects. *American Journal of Psychiatry*, 156, 1618-29.
- Park, S. B. G. (1998). Neural networks and psychopharmacology. In D. J. Stein & J. Ludik (eds). *Neural Networks and Psychopathology*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Parr, L. A. & De Waal, B. M. (1999). Visual kin recognition in chimpanzees. *Nature*, 399, 647-8.
- Pasini, A. & Rupprecht, R. (2002). Plasma concentrations of neuroactive steroids before and after repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in major depression. *Neuropsychopharmacology*, 27, 874-8.
- Patrick, C. J., Bradley, M. M. & Lang, P. J. (1993). Emotion in the criminal psychopath: Startle reflex modulation. *Journal of Abnormal Psychology*, 102, 82-92.
- Patterson, C. (1999). *Evolution*. London: The Natural History Museum.
- Pavlov, I. P. (1927). *Conditioned Reflexes*. Oxford: Oxford University Press.
- Pelham, B. W. (1993). The idiographic nature of human personality: Examples of the idiographic self-concept. *Journal of Personality and Social Psychology*, 64, 665-77.
- Pennington, B. F., Filipek, P. A., Lefly, D., Chhabildas, N., Kennedy, D. N., Simon, J. H., Filley, C. M., Galaburda, A. & DeFries, J. C. (2000). A twin MRI study of size variations in human brain. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 12, 223-32.
- Penrose, R. (1987). Minds, machines and mathematics. In C. Blakemore & S. Greenfield (eds). *Mind-waves: Thoughts on Intelligence, Identity and Consciousness*. Oxford: Blackwell.
- Penrose, R. (1994). *Shadows of the Mind: A Search for the Missing Science of Consciousness*. Oxford: Oxford University Press.
- Perkins, A. M. & Corr, P. J. (2006). Reactions to threat and personality: Psychometric differentiation of intensity and direction dimensions of human defensive behaviour. *Behavioural Brain Research*, 169, 21-8.
- Perna, G., Caldirola, D., Arancio, C. & Bellodi, L. (1997). Panic attacks: A twin study. *Psychiatry Research*, 66, 69-71.
- Perrett, D. I., May, K. A. & Yoshikawa, S. (1994). Facial shape and judgements of female attractiveness. *Nature*, 368, 239-42.
- Persinger, M. A. (2001). The neuropsychiatry of paranormal experiences. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience*, 13, 515-24.
- Persinger, M. A. & Fisher, S. D. (1990). Elevated, specific temporal lobe signs in a population engaged in psychic studies. *Perceptual and Motor Skills*, 71, 817-18.
- Peters, E. R., Pickering, A. D., Kent, A., Gasper, A., Irani, M., David, A. S., Day, S. & Hemsley, D. R. (2000). The relationship between cognitive inhibition and psychotic symptoms. *Journal of Abnormal Psychology*, 109, 386-95.
- Peterson, L. R. & Peterson, M. J. (1959). Short-term retention of individual verbal items. *Journal of Experimental Psychology*, 58, 193-8.
- Peterson, C., Semmel, A., Von Baeyer, C., Abramson, L. Y., Metalsky, G. I. & Seligman, M. E. P. (1982). The attributional style questionnaire. *Cognitive Therapy and Research*, 6, 287-300.
- Petrie, M., Halliday, T. & Sanders, C. (1991). Peahens prefer peacocks with elaborate trains. *Animal Behaviour*, 41, 323-31.
- Petty, R. G. (1999). Structural asymmetries of the human brain and their disturbance in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 25, 121-39.
- Phalipon, A., Cardona, A., Kraehenbuhl, J. P., Edelman, L., Sansonetti, P. J. & Corthesy, B. (2002). Secretory component: A new role in secretory IgA-mediated immune exclusion. *Immunity*, 17, 107-15.

- Phillips, M. L., Bullmore, E. T., Howard, R., Woodruff, P. W., Wright, I. C., Williams, S. C., Simmons, A., Andrew, C., Brammer, M. & David, A. S. (1998a). Investigation of facial recognition memory and happy and sad facial expression perception: An fMRI study. *Psychiatry Research*, 83, 127-38.
- Phillips, M. L., Williams, L. M., Heining, M., Herba, C. M., Russell, T., Andrew, C., Bullmore, E. T., Brammer, M. J., Williams, S. C. R. & Morgan, M. J. (2004). Biffferential neural responses to overt and covert presentations of facial expressions of fear and disgusto. *Neuroimage*, 21, 1484-96.
- Phillips, M. L., Young, A. W., Scott, S. K., Calder, A. J., Andrew, C., Giampietro, V., Williams, S. C. R., Bullmore, E. T., Brammer, M. & Gray, J. A. (1998b). Neural responses to facial and vocal expressions of fear and disgusto. *Proceedings of the Royal Society London: Biological Sciences*, 265, 1809-17.
- Phillips, M. L., Young, A. W., Senior, C., Brammer, M., Andrew, C., Calder, A. J., Bullmore, E. T., Perrett, D. I., Rowland, D., Williams, S. C., Gray, J. A. & David, A. S. (1997). A specific neural substrate for perceiving facial expressions of disgusto. *Nature*, 389, 495-8.
- Pickering, A. D., Corr, P. J. & Gray, J. A. (1999). Interactions and reinforcement sensitivity theory: A theoretical analysis of Rusting and Larsen (1997). *Personality and Individual Differences*, 26, 357-65.
- Pickering, A. D., Corr, P. J., Powell, J. H., Kumari, V., Thornton, J. C. & Gray, J. A. (1997). Individual differences in reactions to reinforcing stimuli are neither black nor white: To what extent are they Gray? In H. Nyborg (ed.). *The Scientific Study of Human Nature: A Tribute to Hans J. Eysenck at Eighty*. London: Elsevier Science.
- Pickering, A. D., Díaz, A. & Gray, J. A. (1995). Personality and reinforcement: An exploration using a maze-learning task. *Personality and Individual Differences*, 18, 541-58.
- Pickering, A. D. & Gray, J. A. (1999). The neuroscience of personality. In L. Pervin & O. John (eds). *Handbook of Personality* (2nd edn). New York: Guilford Press.
- Picton, T. W., Bentin, S., Berg, P., Donchin, E., Hillyard, S. A., Johnson, J. R., Miller, G. A., Ritter, W., Ruchkin, D. S., Rugg, M. D. & Taylor, M. J. (2000). Guidelines for using human eventrelated potentials to study cognition: recording standards and publication criteria. *Psychophysiology*, 37, 127-52.
- Pilowsky, L. & Murray, R. M. (1991). Why don't preschizophrenic children have delusions and hallucinations? *Behavioural and Brain Sciences*, 14, 41-2.
- Pinel, J. P. J. (2000). *Biopsychology* (4th edn). Boston: Allyn & Bacon.
- Pinker, S. (1997). *How the Mind Works*. New York: Norton.
- Pinker, S. (2002). *The Blank Slate: The Modern Denial of Human Nature*. New York: Viking.
- Pirmohamed, M., James, S., Meakin, S., Green, C., Scott, A. K., Walley, T. J., Farrar, K., Park, B. K. & Breckenridge, A. M. (2004). Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: Prospective analysis of 18,820 patients. *British Medical Journal*, 329, 15-19.
- Pizzari, T. & Birkhead, T. R. (2000). Female feral fowl eject sperm of subdominant males. *Nature*, 405, 787-9.
- Ploghaus, A., Narain, C., Beckmann, C. F., Clare, S., Bantick, S., Wise, R., Matthews, P. M., Rawlins, J. N. & Tracey, I. (2001). Exacerbation of pain by anxiety is associated with activity in a hippocampal network. *Journal of Neuroscience*, 21, 9896-903.
- Plomin, R. (1994). *Genetics and Experience: The Interplay between Nature and Nurture*. London: Sage.
- Plomin, R. (2002). Individual differences research in a postgenomic era. *Personality and Individual Differences*, 33, 909-20.
- Plomin, R. P. (2003). General cognitive ability. In R. Plomin, J. C. DeFries, I. W. Craig & P. McGuffin (eds). *Behavioral Genetics in the Postgenomic Era*. Washington, DC: American Psychiatric Press.
- Plomin, R., Asbury, K & Dunn, J. (2001). Why are children in the same family so different? Nonshared environment a decade later. *Canadian Journal of Psychiatry*, 46, 225-33.
- Plomin, R. & Bergeman, C. S. (1991). The nature of nurture: Genetic influences on 'environmental' measures. *Behavioral and Brain Sciences*, 14, 373-427.
- Plomin, R. & Crabbe, J. (2000). DNA. *Psychological Bulletin*, 126, 806-28.
- Plomin, R., DeFries, J. C., Craig, I. W. & McGuffin, P. (2003). Behavioral genetics. In R. Plomin, J. C. DeFries, I. W. Craig & P. McGuffin (eds). *Behavioral Genetics in the Postgenomic Era*. Washington, DC: American Psychiatric Press.
- Plomin, R., DeFries, J. C., McClearn, G. E. & McGuffin, P. (2001). *Behavioral Genetics* (4th edn). New York: Worth.
- Plomin, R. & McGuffin, P. (2003). Psychopathology in the postgenomic era. *Annual Review of Psychology*, 54, 205-28.

- Plomin, R., Owen, M. J. & McGuffin, P. (1994). The genetic basis of complex human behaviors. *Science*, 17, 1733-9.
- Plomin, R. & Spinath, F. M. (2004). Intelligence: Genetics, Genes, and Genomics. *Journal of Personality and Social Psychology*, 86, 112-29.
- Politi, E., Balduzzi, C., Bussi, R. & Bellodi, L. (1999). Artificial neural networks: A study in clinical psychopharmacology. *Psychiatry Research*, 87, 203-15.
- Popper, K. (1977). *The Logic of Scientific Discovery*. London: Routledge.
- Popper, K. & Eccles, J. (1977). *The Self and its Brain*. New York: Springer.
- Post, R., Ballenger, J. C., Uhde, T. W. & Bunney, W. (1984). Efficacy of carbamazepine in manic-depressive illness: Implications for underlying mechanisms. In R. Post & T. Uhde (eds), *Neurobiology of Mood Disorders*. Baltimore: Williams & Wilkins.
- Post, R., Rubinow, D. & Ballenger, J. (1986). Conditioning and sensitization in the longitudinal course of affective illness. *British Journal of Psychiatry*, 149, 191-201.
- Postma, P. & Kumari, V. (2002). Tobacco smoking in schizophrenia: The self-medication hypotheses. *Journal of Advances in Schizophrenia and Brain Research*, 4, 81-6.
- Premack, D. & Woodruff, G. (1978). Does the chimpanzee have a theory of mind? *Behavioral and Brain Sciences*, 4, 515-26.
- Preti, G., Cutler, W. B., Garcia, C. R., Huggins, G. R. & Lawley, H. J. (1986). Human axillary secretions influence women's menstrual cycles: The role of donor extract of females. *Hormones and Behaviour*, 20, 474-82.
- Primrose, S. B. & Twyman, R. M. (2004). *Genomics: Applications in Human Biology*. Malden, MA: Blackwell.
- Prolo, P. & Licinio, J. (2002). D4DR and novelty seeking. In J. Benjamin, R. Ebstein & R. Belmaker (eds). *Molecular Genetics and the Human Personality*. Washington, DC: American Psychiatric Publishing.
- Radant, A., Tsuang, D., Peskind, E. R., McFall, M. & Raskind, W. (2001). Biological markers and diagnostic accuracy in the genetics of posttraumatic stress disorder. *Psychiatry Research*, 102, 203-15.
- Rado, S. (1953). Dynamics and classification of disordered behavior. *American Journal of Psychiatry*, 110, 406-16.
- Raine, A. (1991). The SPQ: A scale for the assessment of schizotypal personality based on DSM- III-R criteria. *Schizophrenia Bulletin* 17, 555-64.
- Rao, D. C. & Gu, C. (2002). Principles and methods in the study of complex phenotypes. In J. Benjamin, R. P. Ebstein & R. H. Belmaker (eds). *Molecular Genetics and the Human Personality*. Washington, DC: American Psychiatric Press.
- Rasmussen, L. E. L., Lee, T. D., Roelofs, W. L., Zhang, A. & Daves, G. D. J. (1996). Insect pheromone in elephants. *Nature*, 379, 684.
- Rassovsky, Y., Kushner, M. G., Schwarze, N. J. & Wangenstein, O. D. (2000). Psychological and physiological predictors of response to carbon dioxide challenges in individuals with panic disorder. *Journal of Abnormal Psychology*, 109, 616-23.
- Rauch, S. L., Whalen, P. J., Shin, L. M., McInerney, S. C., Macklin, M. L., Lasko, N. B., Orr, S. P. & Pitman, R. K. (2000). Exaggerated amygdala response to masked facial stimuli in posttraumatic stress disorder: A functional MRI study. *Biological Psychiatry*, 47, 769-76.
- Raven, J. C. (1960). *Guide to the Standard Progressive Matrices*. London: H. K. Lewis.
- Read, J., Mosher, L. R. & Bentall, R. P. (eds) (2004). *Models of Madness: Psychological, Social and Biological Approaches to Schizophrenia*. New York: Brunner-Routledge.
- Reif, A. & Lesch, K. P. (2003). Toward a molecular architecture of personality. *Behavioural Brain Research*, 139, 1-20.
- Reitan, R. M. & Wolfson, D. (1993). *The Halstead-Reitan Neuropsychological Test Battery: Theory and Clinical Interpretation*. Tucson, AZ: Neuropsychology Press.
- Rensink, R. A., O'Regan, J. K. & Clark, J. J. (1997). To see or not to see: The need for attention to perceive changes in scenes. *Psychological Science*, 8, 368-73.
- Reuter, M., Stark, R., Hennig, J., Walter, B., Kirsch, P., Schienle, A. & Vaitl, D. (2004). Personality and emotion: Test of Gray's personality theory by means of an fMRI study. *Behavioral Neuroscience*, 118, 462-9.
- Ridley, M. (1993). *The Red Queen: Sex and the Evolution of Human Nature*. London: Viking.
- Ridley, M. (2003). *Evolution* (3rd edn). Oxford: Blackwell.
- Riedel, W. J., Klaassen, T. & Schmitt, J. A. J. (2002). Tryptophan, mood, and cognitive function. *Brain, Behavior, and Immunity*, 16, 581-9.

- Riola, R. L., Cohen, M. D. & Axelrod, R. (2001). Evolution of cooperation without reciprocity. *Nature*, 414, 441-3.
- Rivas-Vazquez, R. A., Mendez, C., Rey, G.J. & Carrazana, E. J. (2004). Mild cognitive impairment: New neuropsychological and pharmacological target. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 19, 11-27.
- Robert-Guroff, M. (2000). IgG surfaces as an important component in mucosal protection. *Nature Medicine*, 6, 129-30.
- Robinson, D. G., Woerner, M. G., Alvir, J. M., Geisler, S., Koreen, A., Sheitman, B., Chakos, M., Mayerhoff, D., Bilder, R., Goldman, R. & Lieberman, J. A. (1999). Predictors of treatment response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *American Journal of Psychiatry*, 156, 544-9.
- Rojas, R. (1996). *Neural Networks: A Systematic Introduction*. Heidelberg: Springer-Verlag.
- Rose, H. & Rose, S. (2001). *Alas Poor Darwin*. London: Vintage.
- Rose, S. (1997). *Lifelines: Biology, Freedom, Determinism*. London: Allen Lane
- Rose, S., Lewontin, R. & Karmin, L. (1984). *Not in our Genes: Biology, Ideology, and Human Nature*. New York: Pantheon.
- Rosenthal, D., Wender, P. H., Kety, S. S., Welner, J. & Schulsinger, F. (1971). The adopted-away offspring of schizophrenics. *American Journal of Psychiatry*, 128, 307-11.
- Rosenzweig, M. R. & Bennett, E. L. (1996). Psychobiology of plasticity: Effects of training and experience on brain and behavior. *Behavioral and Brain Research*, 78, 57-65.
- Ross, L. (1977). The intuitive psychologist and his shortcomings: Distortions in the attribution process. In L. Berkowitz (ed.). *Advances in Experimental Social Psychology*, vol. 10. New York: Academic Press.
- Rowe, D. C. (2003). Assessing genotype-environment interactions and correlations in the postgenomic era. In R. Plomin, J. C. DeFries, I. W. Craig & P. McGuffin (eds). *Behavioral Genetics in the Postgenomic Era*. Washington, DC: American Psychiatric Press.
- Rusch, B. D., Abercrombie, H. C., Oakes, T. R., Schaefer, S. M. & Davidson, R. J. (2001). Hippocampal morphometry in depressed patients and control subjects: Relations to anxiety symptoms. *Biological Psychiatry*, 50, 960-4.
- Rushton, J. P., Russell, R. J. H. & Wells, P. A. (1984). Genetic Similarity Theory. *Behavior Genetics*, 14, 575-82.
- Russell, M. J., Switz, G. M. & Thompson, K. (1980). Olfactory influences on the human menstrual cycle. *Pharmacology, Biochemistry and Behaviour*, 13, 737-8.
- Rust, J. (1988). The Rust Inventory of Schizotypal Cognitions (RISC). *Schizophrenia Bulletin*, 14, 217-322.
- Rutter, M. & Plomin, R. (1997). Opportunities for psychiatry from genetic findings. *British Journal of Psychiatry*, 171, 209-19.
- Sahlins, M. D. (1976). *The Use and Abuse of Biology: An Anthropological Critique of Sociobiology*. Ann Arbor: University of Michigan Press.
- Salum, C., Morato, S. & Roque-da-Silva, A. C. (2000). Anxiety-like behavior in rats: A computational model. *Neural Networks*, 13, 21-9.
- Sapolsky, R. M. (1989). Hypercortisolism among socially subordinate wild baboons originates at the CNS level. *Archives of General Psychiatry*, 46, 1047-51.
- Sapolsky, R. M. (2000). Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders. *Archives of General Psychiatry*, 57, 925-35.
- Sartory, G., MacDonald, R. & Gray, J. A. (1990). Effects of diazepam on approach, self-reported fear and psychophysiological responses in snake phobics. *Behaviour Research Therapy*, 28, 273-82.
- Saykin, A. J., Gur, R. C., Gur, R. E., Mozley, P. D., Mozley, L. H., Resnick, S. M., Kester, D. B. & Stafiniak, P. (1991). Neuropsychological function in schizophrenia: Selective impairment in memory and learning. *Archives of General Psychiatry*, 48, 618-24.
- Scheller-Gilkey, G., Moynes, K., Cooper, I., Kant, C. & Miller, A. (2004). Early life stress and PTSD symptoms in patients with comorbid schizophrenia and substance abuse. *Schizophrenia Research*, 69, 167-74.
- Schmidt, M. E., Risinger, R. C., Hauger, R. L., Schouten, J. L., Henry, M. & Potter, W. Z. (1997). Responses to alpha2-adrenoceptor blockade by idazoxan in healthy male and female volunteers. *Psychoneuroendocrinology*, 22, 177-88.
- Schott, B., Richardson-Klavehn, A., Heinze, H. J. & Duzel, E. (2003). Perceptual priming versus explicit memory: Dissociable neural correlates at encoding. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 55, 578-92.

- Schwartz, C. E., Wright, C. I., Shin, L. M., Kagan, J. & Rauch, S. L. (2003). Inhibited and uninhibited infants 'grown up': Adult amygdalar response to novelty. *Science*, 300, 1952-3.
- Schwartz, M. W. & Morton, G. J. (2002). Obesity: Keeping hunger at bay. *Nature*, 418, 595-7.
- Schwartz, M. W., Woods, S. C., Porte, D., Jr, Seeley, R. J. & Baskin, D. G. (2000). Central nervous system control of food intake. *Nature*, 404, 661-71.
- Segal, Z. V., Gemar, M., Truchon, C., Guirguis, M. & Horowitz, L. M. (1995). A priming methodology for studying self-representation in major depressive disorder. *Journal of Abnormal Psychology*, 104, 205-13.
- Segerstrom, S. C. & Miller, G. E. (2004). Psychological stress and the human immune system: A meta-analytic study of 30 years of inquiry. *Psychological Bulletin*, 130, 601-30.
- Seligman, M. E. P. (1991). *Learned Optimism*. New York: Knopf.
- Seligman, M. E., Abramson, L. Y., Semmel, A. & Von Baeyer, C. (1979). Depressive attributional style. *Journal of Abnormal Psychology*, 88, 242-7.
- Selten, J. P., Van Duursen, R., Van der Graaf, Y., Gispen-de Wied, C. C. & Kahn, R. S. (1997). Second-trimester exposure to maternal stress is a possible risk factor for psychotic illness in the child. *Schizophrenia Research*, 24, 258.
- Selten, J. P., Van der Graaf, Y., Van Duursen, R., Gispen-de Wied, C. C. & Kahn, R. S. (1999). Psychotic illness after prenatal exposure to the 1953 Dutch flood disaster. *Schizophrenia Research*, 35, 243-5.
- Selye, H. (1976). *Stress in Health and Disease*. Reading, MA: Butterworth.
- Serra, A., Jones, S. H., Toone, B. & Gray, J. A. (2001). Impaired associative learning in chronic schizophrenics and their first-degree relatives: A study of latent inhibition and the Kamin blocking effect. *Schizophrenia Research*, 48, 273-89.
- Shallice, T. (1982). Specific impairments of planning. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London*, 298, 199-209.
- Sham, P. (2003). Recent developments in quantitative trait loci analysis. In R. Plomin, J. C. DeFries, I. W. Craig & P. McGuffin (eds), *Behavioral Genetics in the Postgenomic Era*. Washington, DC: American Psychiatric Press.
- Shaner, A., Miller, G. & Mintz, J. (2004). Schizophrenia as one extreme of a sexually selected fitness indicator. *Schizophrenia Research*, 70, 101-9.
- Shanks, D. R. (1995). *The Psychology of Associative Learning*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Sharma, T. & Chitnis, X. (2000). *Brain Imaging in Schizophrenia: Insights and Applications*. London: Remedica.
- Shekhar, A., Kamer, J. S., Sajdyk, T. J. & Kohl, R. R. (2002). Role of norepinephrine in the dorsomedial hypothalamic panic response: An in vivo microdialysis study. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 71, 493-500.
- Sheline, Y. I. (2003). Neuroimaging studies of mood disorder effects on the brain. *Biological Psychiatry*, 54, 338-52.
- Sherman, S. L., DeFries, J. C., Gottesman, I. I., Loehlin, J. C., Meyer, J. M., Pelias, M. Z., Rice, J. & Waldman, I. (1997). Behavioral genetics '97: ASHG statement. Recent developments in human behavioral genetics: Past accomplishments and future directions. *American Journal of Human Genetics*, 60, 1265-75.
- Shermer, M. (2002). *In Darwin's Shadow. The Life and Science of Alfred Russel Wallace: A Biographical Study on the Psychology of History*. Oxford: Oxford University Press.
- Shin, L. M., Whalen, P. J., Puitman, R. K., Bush, G., Macklin, M. L., Lasko, N. B., Orr, S. P., McInerney, S. C. & Rauch, S. L. (2001). An fMRI study of anterior cingulate function in posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry*, 50, 932-42.
- Shoemaker, D. D., Schadt, E. E., Armour, C. D., He, Y. D., Garrett-Engle, P., McDonagh, P. D., Loerch, P. M., Leonardson, A., Lum, P. Y., Cavet, G., Wu, L. F., Altschuler, S. J., Edwards, S., King, J., Tsang, J. S., Schimmack, G., Schelter, J. M., Koch, J., Ziman, M., Marton, M. J., Li, B., Cundiff, P., Ward, T., Castle, J., Krolewski, M., Meyer, M. R., Mao, M., Burchard, J., Kidd, M. J., Dai, H., Phillips, J. W., Linsley, P. S., Stoughton, R., Scherer, S. & Boguski, M. S. (2001). Experimental annotation of the human genome using microarray technology. *Nature*, 409, 922-7.
- Simons, D. J. & Chabris, C. F. (1999). Gorillas in our midst: Sustained inattention blindness for dynamic events. *Perception*, 28, 1059-74.
- Skinner, B. F. (1938). *The Behavior of Organisms*. New York: Appleton-Century-Crofts.
- Skinner, B. F. (1948). *Walden Two*. New York: Macmillan.
- Skinner, B. F. (1953). *Science and Human Behavior*. New York: Macmillan.
- Skinner, B. F. (1957). *Verbal Behavior*. New York: Appleton-Century-Crofts.

- Skinner, B. F. (1966). *The Behaviour of Organisms*. New York: Appleton-Century-Crofts.
- Skinner, B. F. (1971). *Beyond Freedom and Dignity*. Harmondsworth: Penguin.
- Skinner, B. F. (1984). Behaviorism at fifty. *Behavioral and Brain Sciences*, 7, 615-67.
- Skuse, D. H., James, R. S., Bishop, D. V. M., Coppin, B., Dalton, P., Aamodt-Leeper, G., Bacarese-Hamilton, M., Creswell, C., McGurk, R. & Jacobs, P. A. (1997). Evidence from Turner's syndrome of an imprinted X-linked locus affecting cognitive function. *Nature*, 387, 705-8.
- Slobodkin, L. B. (2003). Just before Watson and Crick. *Nature Genetics*, 33, 451.
- Smeraldi, E., Zanardi, R., Benedetti, F., Di Bella, D., Perez, J. & Catalana, M. (1998). Polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene and antidepressant efficacy of fluvoxamine. *Molecular Psychiatry*, 3, 508-11.
- Smith, B. D., Rypma, C. B. & Wilson, R. J. (1981). Dishabituation and spontaneous recovery of the electrodermal orienting response: Effects of extraversion, impulsivity, sociability, and caffeine. *Journal of Research in Personality*, 15, 233-40.
- Spector, I. P., Pecknold, J. C. & Libman, E. (2003). Selective attentional bias related to the noticeability aspect of anxiety symptoms in generalized social phobia. *Journal of Anxiety Disorders*, 17, 517-31.
- Spence, K. W. & Runquist, W. N. (1958). Temporal effects of conditioned fear on the eyelid reflex. *Journal of Experimental Psychology*, 55, 613-16.
- Spence, S. A., Hirsch, S. R., Brooks, D. J. & Grasby, P. M. (1998). Prefrontal cortex activity in people with schizophrenia and control subjects: Evidence from positron emission tomography for reversion of 'hypofrontality' with recovery from acute schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 172, 316-23.
- Sperry, R. W. (1969). A modified concept of consciousness. *Psychological Review*, 76, 532-6.
- Sperry, R. W. (1970). An objective approach to subjective experience. *Psychological Review*, 77, 585-90.
- Spiegel, E. A., Wycis, H. T. & Marks, M. (1947). Stereotaxic apparatus for operation on the human brain. *Science*, 109, 349-50.
- Spitzer, R. L., Endicott, J. & Gibbon, M. (1979). Crossing the border into borderline personality and borderline schizophrenia: The development of criteria. *Archives of General Psychiatry*, 42, 591-6.
- Stahl, S. M. (2000). *Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications* (2nd edn). Cambridge: Cambridge University Press.
- Stein, D. J. & Ludik, J. (1998). *Neural Networks and Psychopathology: Connectionist Models in Practice and Research*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Stern, J. A. & Dunham, D. N. (1990). The ocular system. In J. T. Cacioppo & L. G. Tassinary (eds). *Principles of Psychophysiology: Physical, Social, and Inferential Elements*. New York: Cambridge University Press.
- Stern, K. & McClintock, M. K. (1998). Regulation of ovulation by human pheromones. *Nature*, 392, 177-9.
- Stevens, A. A., Goldman-Rakic, P. S., Gore, J. C., Fulbright, R. K. & Wexler, B. E. (1998). Cortical dysfunction in schizophrenia during auditory word and tone: Working memory demonstrated by functional magnetic resonance imaging. *Archives of General Psychiatry*, 55, 1097-103.
- Stone, V. E., Cosmides, L., Tooby, J., Kroll, N. & Knight, R. T. (2002). Selective impairment of reasoning about social exchange in a patient with bilaterallimbic system damage. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 99, 11531-6.
- Storr, A. (1989). *Churchill's Black Dog*. London: Harper Collins.
- Stuss, D. T. & Benson, D. F. (1986). *The Frontal Lobes*. New York: Raven Press.
- Stuttaford, T. & Sharma, T. (1999). *In Your Right Mind: Everyday Psychological Problems and Psychiatric Conditions Explored and Explained*. London: Faber and Faber.
- Sullivan, P. F., Neale, M. C. & Kendler, K. S. (2000). Genetic epidemiology of major depression: Review and meta-analysis. *American Journal of Psychiatry*, 157, 1552-62.
- Sulston, J. & Ferry, G. (2002). *The Common Thread: A Story of Science, Politics, Ethics, and the Human Genome*. London: Bantam.
- Sutherland, S. (1976). *Breakdown: A Personal Crisis and Medical Dilemma*. London: Weidenfeld & Nicolson.
- Swaab, D. F. & Hofman, M. A. (1990). An enlarged suprachiasmatic nucleus in homosexual men. *Brain Research*, 537, 141-8.
- Swain, A., Narvaez, V., Burgoyne, P., Camerino, G. & Lovell-Badge, R. (1998). Dax1 antagonizes Sry action in mammalian sex determination. *Nature*, 391, 761-7.
- Swerdlow, N. R., Bakshi, V., Waikar, M., Taaid, N. & Geyer, M. A. (1998). Seroquel, clozapine and chlorpromazine restore sensorimotor gating in ketamine-treated rats. *Psychopharmacology*, 140, 75-80.

- Swerdlow, N. R., Braff, D. L., Hartston, H., Perry, W. & Geyer, M. A. (1996). Latent inhibition in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 20, 91-103.
- Swerdlow, N. R., Caine, S. B. & Geyer, M. A. (1992). Regionally selective effects of intracerebral dopamine infusion on sensorimotor gating of the startle reflex in rats. *Psychopharmacology*, 108, 189-95.
- Swerdlow, N. R. & Geyer, M. A. (1998). Using an animal model of deficient sensorimotor gating to study the pathophysiology and new treatments of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 24, 285-301.
- Swerdlow, N. R., Varty, G. B. & Geyer, M. A. (1998). Discrepant findings of clozapine effects on prepulse inhibition of startle: Is it the route or the rat? *Neuropsychopharmacology*, 18, 50-6.
- Takei, N., Lewis, S., Jones, P., Harvey, I. & Murray, R. M. (1996). Prenatal exposure to influenza and increased cerebrospinal fluid spaces in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 22, 521-34.
- Taylor, S. E. & Brown, J. D. (1988). Illusion and well-being: A social psychological perspective on mental health. *Psychological Bulletin*, 103, 193-210.
- Temple, S. (2001). The development of neural stem cells. *Nature*, 414, 112-17.
- Teuber, H. L. (1955). Physiological psychology. *Annual Review of Psychology*, 6, 267-96.
- Thapar, A., Gottesman, I. I., Owen, M. J., O'Donovan, M. C. & McGuffin, P. (1994). The genetics of mental retardation. *British Journal of Psychiatry*, 164, 747-58.
- Thapar, A. & McGuffin, P. (1997). Anxiety and depressive symptoms in childhood: A genetic study of comorbidity. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 38, 651-6.
- Thayer, R. E. (1989). *The Biopsychology of Mood and Arousal*. Oxford: Oxford University Press.
- Thorndike, E. L. (1898). *Animal Intelligence: An Experimental Study of the Associative Processes in Animals*. New York: Macmillan.
- Thorndike, E. L. (1911). *Animal intelligence: Experimental studies*. New York: Macmillan.
- Thornton, J. C., Dawe, S., Lee, C., Capstick, C., Corr, P. J., Cotter, P., Frangou, S., Gray, N. S., Russell, M.A. & Gray, J. A. (1996). Effects of nicotine and amphetamine on latent inhibition in human subjects. *Psychopharmacology*, 127, 164-73.
- Tipper, S. P. (1985). The negative priming effect: Inhibitory processing by ignored objects. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 37A, 571-90.
- Tipper, S. P., Weaver, B. & Milliken, B. (1995). Spatial negative priming without mismatching: Comment on Park and Kanwisher (1994). *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, 25, 1220-9.
- Toates, F. (1998). The interaction of cognitive and stimulus-response processes in the control of behaviour. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 22, 59-83.
- Toates, F. (2001). *Biological Psychology: An Integrative Approach*. Harlow: Pearson.
- Toates, F. (2004). Cognition, motivation, emotion and action: A dynamic and vulnerable interdependence. *Applied Animal Behaviour Science*, 86, 173-204.
- Toates, F. & Coschug-Toates, O. (2002). *Obsessive Compulsive Disorder: Practical, Tried-and-Tested Strategies to Overcome OCD* (2nd edn). London: Class.
- Tomasello, M. (2000). Primate cognition: Introduction to the issue. *Cognitive Science*, 24, 351-61.
- Trevarthen, C. B. (1968). Two mechanisms of vision in primates. *Psychologische Forschung*, 31, 299-337.
- Trivers, R. (1971). The evolution of reciprocal altruism. *Quarterly Review of Biology*, 46, 35-57.
- Trivers, R. L. (1972). Parental investment and sexual selection. In B. Campbell (ed.). *Sexual Selection and the Descent of Man: 1891-1971*. Chicago, IL: Aldine.
- Trivers, R. (1974). Parent-offspring conflict. *American Zoologist*, 14, 249-64.
- Trivers, R. (1985). *Social Evolution*. Menlo Park, CA: Benjamin/Cummings.
- Trut, L. N. (1999). Early canid domestication: The farm-fox experiment. *American Scientist*, 87, 160-9.
- Tryon, W. W. (1998). A neural network explanation of post-traumatic stress disorder. *Journal of Anxiety Disorders*, 12, 373-85.
- Turchan, J., Przewlocka, B., Toth, G., Lason, W., Borsodi, A. & Przewlocki, R. (1999). The effect of repeated administration of morphine, cocaine and ethanol on mu and delta opioid receptor density in the nucleus accumbens and striatum of the rat. *Neuroscience*, 91, 971-7.
- Turner, A. M. & Greenough, W. T. (1985). Differential rearing effects on rat visual cortex synapses. I. Synaptic and neuronal density and synapses per neuron. *Brain Research*, 329, 195-203.
- Ungerleider, L. G. & Mishkin, M. (1982). Two cortical vision systems. In D. J. Ingle, M. A. Goodale & R. J. W. Mansfield (eds). *Analysis of Visual Behaviour*. Cambridge, MA: MIT Press.
- Vakili, K., Pillay, S. S., Lafer, B., Fava, M., Renshaw, P. F., Bonello-Cintron, C. M. & Yurgelun-Todd, D. A. (2000). Hippocampal volume in primary unipolar major depression: A magnetic resonance imaging study. *Biological Psychiatry*, 47, 1087-90.

- Van Elst, L. T., Woermann, F., Lemieux, L. & Trimble, M. R. (2000a). Increased amygdala volumes in female depressed humans. A quantitative magnetic resonance imaging study. *Neuroscience Letters*, 281, 103-6.
- Van Elst, L. T., Woermann, F. G., Lemieux, L., Thompson, P. J. & Trimble, M. R. (2000b). Affective aggression in patients with temporal lobe epilepsy: a quantitative MRI study of the amygdala. *Brain*, 123, 234-43.
- Van Hooff, J. C., Brunia, C. H. M. & Allen, J. J. B. (1996). Event-related potentials as indirect measures of recognition memory. *International Journal of Psychophysiology*, 21, 15-31.
- Van Os, J. & Jones, P. B. (2001). Neuroticism as a risk factor for schizophrenia. *Psychological Medicine*, 31, 1129-34.
- Van Os, J. & Selten, J. P. (1998). Prenatal exposure to maternal stress and subsequent schizophrenia. The May 1940 invasion of The Netherlands. *British Journal of Psychiatry*, 172, 324-6.
- Van Vreeswijk, M. F. & De Wilde, E. J. (2004). Autobiographical memory specificity, psychopathology, depressed mood and the use of the Autobiographical Memory Test: A meta-analysis. *Behaviour Research Therapy*, 42, 731-43.
- Varty, G. B. & Higgins, G. A. (1995). Reversal of dizocilpine-induced disruption of prepulse inhibition of an acoustic startle response by the 5-HT₂ receptor antagonist ketanserin. *European Journal of Pharmacology*, 287, 201-5.
- Vaswani, M., Linda, F. K. & Ramesh, S. (2003). Role of selective serotonin reuptake inhibitors in psychiatric disorders: A comprehensive review. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 27, 85-102.
- Velicer, G. J., Kroos, L. & Lenski (2000). Development cheating in the social bacterium. *Mycococcus xanthus*. *Nature*, 404, 598.
- Velmans, M. (1991). Is human information processing conscious? *Behavioural and Brain Sciences*, 14, 651-726.
- Velmans, M. (2000). *Understanding Consciousness*. London: Routledge.
- Velmans, M. (2002a). How could conscious experiences affect brains? *Journal of Consciousness Studies*, 9, 3-29.
- Velmans, M. (2002b). Making sense of causal interactions between consciousness and brain. *Journal of Consciousness Studies*, 9, 69-95.
- Venter, J. C. *et al.* (2001). The sequence of the human genome. *Science*, 291, 1304-51.
- Villringer, A. & Dirnagl, U. (1997). *Optical Imaging of Brain Function and Metabolism 2: Physiological Basis and Comparison to other Functional Neuroimaging Methods*. New York: Plenum Press.
- Vingerhoets, G., Berckmoes, C. & Stroobant, N. (2003). Cerebral hemodynamics during discrimination of prosodic and semantic emotion in speech studied by transcranial Doppler ultrasonography. *Neuropsychology*, 17, 93-9.
- Vrana, S. R., Roodman, A. & Beckham, J. C. (1995). Selective processing of trauma-relevant words in posttraumatic stress disorder. *Journal of Anxiety Disorders*, 9, 515-30.
- Walker, D. L., Toufexis, D. J. & Davis, M. (2003). Role of the bed nucleus of the stria terminalis versus the amygdala in fear, stress, and anxiety. *European Journal of Pharmacology*, 463, 199-216.
- Walsh, V. & Pascual-Leone, A. (2003). *Transcranial Magnetic Stimulation: A Neurochronometrics of Mind*. Cambridge, MA: MIT Press.
- Wason, P. C. (1966). Reasoning. In B. M. Foss (ed.). *New Horizons in Psychology*. Harmondsworth: Penguin.
- Wason, P. C. (1983). Realism and rationality in the selection task. In J. Evans (ed.). *Thinking and Reasoning: Psychological Approaches*. London: Routledge.
- Wason, P. C. & Johnson-Laird, P. N. (1972). *Psychology of Reasoning: Structure and Content*. Cambridge, MA: Harvard University Press.
- Wassermann, E. M. & Lisanby, S. H. (2001). Therapeutic application of repetitive transcranial magnetic stimulation: A review. *Clinical Neurophysiology*, 112, 1367-77.
- Watson, J. B. (1914). *Behavior: An Introduction to Comparative Psychology*. New York: H. Holt.
- Watson, J. D. (1968). *The Double Helix: A Personal Account of the Discovery of the Structure of DNA*. Harmondsworth: Penguin.
- Watson, J. D. (2003). *DNA: The Secret of Life*. New York: Alfred A. Knopf.
- Watson, J. D. & Crick, F. H. C. (1953). Molecular structure of nucleic acids. *Nature*, 171, 737-8.
- Weber, W. W. (1997). *Pharmacogenetics*. New York: Oxford University Press.
- Webster, S. (2003). *Thinking about Biology*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Wechsler, D. (1945). A standardized memory scale for clinical use. *Journal of Psychology*, 19, 87-95.
- Wechsler, D. (1955). *WAIS Manual*. New York: The Psychological Corporation.

- Wedekind, C., Seebeck, T., Bettens, F. & Paepke, A. J. (1995). MHC-dependent mate preferences in humans. *Proceedings of the Royal Society: Biological Sciences*, 260, 245-9.
- Weickert, T. W., Goldberg, T. E., Gold, J. M., Bigelow, L. B., Egan, M. F. & Weinberger, D. R. (2000). Cognitive impairments in patients with schizophrenia displaying preserved and compromised intellect. *Archives of General Psychiatry*, 57, 907-13.
- Weinberger, D. R. (1987). Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 44, 660-9.
- Weinberger, D. R. (1995). *From neuropathology to neurodevelopment*. *Lancet*, 346, 552-7.
- Weinberger, D. R., Berman, K. F. & Zec, R. F. (1986). Physiologic dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia, I: Regional cerebral blood flow evidence. *Archives of General Psychiatry*, 43, 11-124.
- Weinstock, M. (2001). Alterations induced by gestational stress in brain morphology and behaviour of the offspring. *Progress in Neurobiology*, 65, 427-51.
- Weiskrantz, L. (1986). *Blindsight: A Case Study and Implications*. Oxford: Oxford University Press.
- Weiskrantz, L. (1997). *Consciousness Lost and Found*. Oxford: Oxford University Press.
- Weiskrantz, L. (2003). Mind the gap, after 65 years: Visual conditioning in cortical blindness. *Brain*, 126, 265-6.
- Weiss, S. (1999). Pathways for neural stem cell biology and repair. *Nature Biotechnology*, 17, 850-1.
- Weller, A. (1998). Human pheromones: Communication through body odour. *Nature*, 392, 126-7.
- Wells, A. & Matthews, G. (1994). *Attention and Emotion: A Clinical Perspective*. Hove: Erlbaum.
- Wender, P. H., Rosenthal, D., Kety, S. S., Schulsinger, F. & Welner, J. (1974). Crossfostering. A research strategy for clarifying the role of genetic and experiential factors in the etiology of schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 30, 121-8.
- Wertheimer, M. (1923). Untersuchungen zur Lehre von der Gestalt II (Laws of organization in perceptual forms). *Psychologische Forschung*, 4, 301-50.
- Whalen, P. J., Shin, L. M., Mcnerney, S. C., Fischer, H., Wright, C. I. & Rauch, S. L. (2001). A functional MRI study of human amygdala responses to facial expressions of fear versus anger. *Emotion*, 1, 70-83.
- Whalley, H. C., Kestelman, J. N., Rimmington, J. E., Kelso, A., Abukmeil, S. S., Best, J.J. K., Johnstone, E. C. & Lawrie, S. M. (1999). Methodological issues in volumetric magnetic resonance imaging of the brain in the Edinburgh High Risk Project. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 91, 31-44.
- Wild, B., Erb, M. & Bartels, M. (2001). Are emotions contagious? Evoked emotions while viewing emotional y expressive faces: quality, quantity, time course and gender differences. *Psychiatry Research*, 102, 109-24.
- Willemsen, G., Ring, C., McKeever, S. & Carroll, D. (2000). Secretory immunoglobulin A and cardiovascular activity during mental arithmetic: Effects of task difficulty and task order. *Biological Psychology*, 52, 127-41.
- Williams, G. C. (1966). *Adaptations and Natural Selection*. Princeton, NJ: Princeton University Press.
- Williams, J., McGuffin, P., Nothen, M., Owen, M. J. & the EMAS Collaborative Group (1997). Meta-analysis of association between the 5-HT2a receptor T102C polymorphism and schizophrenia. *Lancet*, 349, 1221.
- Williams, J. H., Wellman, N. A., Allan, L. M., Taylor, E., Tonin, J., Feldon, J. & Rawlins, J. N. P. (1996). Tobacco smoking correlates with schizotypal and borderline personality traits. *Personality and Individual Differences*, 20, 267-70.
- Williams, N. M., Preece, A., Spurlock, G., Norton, H., Williams, H. J., Zammit, S., O'Donovan, M. C. & Owen, M. J. (2003). Support for genetic variation in the neuregulin 1 susceptibility to schizophrenia. *Molecular Psychiatry*, 8, 485-7.
- Wilson, B. A. (1999). *Case Studies in Neuropsychological Rehabilitation*. New York: Oxford University Press.
- Wilson, E. O. (1975). *Sociobiology: The New Synthesis*. Cambridge, MA: Harvard University Press.
- Wilson, G. D. (1990). Personality, time of day and arousal. *Personality and Individual Differences*, 11, 153-68.
- Wiser, A. K., Andreasen, N. C., O'Leary, D. S., Watkins, G. L., Boles Ponto, L. L. & Hichwa, R. D. (1998). Dysfunctional cortico-cerebellar circuits cause 'cognitive dysmetria' in schizophrenia. *Neuroreport*, 9, 1895-9.
- Witelson, S. F., Kigar, D. L. & Harvey, T. (1999). The exceptional brain of Albert Einstein. *Lancet*, 353, 2149-53.
- Wolfe, J. M. (1997). Experimental psychology. In a blink of the mind's eye. *Nature*, 387, 756-7.
- Wolfe, J. M. (1999). Cognitive neuroscience. How do you par attention? *Nature*, 400, 813-15.

- Wolfe, J. M., Klempen, N. & Dahlen, K. (2000). Postattentive vision. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, 26, 693-716.
- Wong, A. H. C. & Van Tol, H. H. M. (2003). Schizophrenia: From phenomenology to neurobiology. *Neuroscience and Biobehavioural Reviews*, 27, 269-306.
- Wong, P. S., Shevrin, H. & Williams, W. J. (1994). Conscious and nonconscious processes: An ERP index of an anticipatory response in a conditioning paradigm using visually masked stimuli. *Psychophysiology*, 31, 87-101.
- Woodnorth, M.-A., Kyd, R. J., Logan, B. J., Long, M. A. & McNaughton, N. (2003). Multiple hypothalamic sites control the frequency of hippocampal theta rhythm. *Hippocampus*, 13, 319-32.
- Woodnorth, M. A. & McNaughton, N. (2002). Similar effects of medial supramammillary or systematic injection of chlordiazepoxide on both theta frequency and fixed-interval responding. *Cognitive, Affective, and Behavioural Neuroscience*, 2, 76-83.
- World Health Organization (1992). *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 1989 Revision* (10th edn). Geneva: World Health Organization.
- Wright, C. I., Martis, B., McMullin, K., Shin, L. M. & Rauch, S. L. (2003). Amygdala and insular responses to emotionally valenced human faces in small animal specific phobia. *Biological Psychiatry*, 54, 1067-76.
- Wright, C.I., Rabe-Hesketh, S., Woodruff, P. W., David, A. S., Murray, R. M. & Bullmore, E. T. (2000). Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 157, 16-25.
- Wright, S. (1921). Systems of mating. *Genetics*, 6, 111-78.
- Wyatt, T. D. (2003). *Pheromones and Animal Behaviour: Communication by Smell and Taste*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Wynne Edwards, V. C. (1962). *Animal Dispersion in Relation to Social Behaviour*. Edinburgh: Oliver & Boyd.
- Yerkes, R. M. (1939). The life history and personality of the chimpanzee. *American Naturalist*, 73, 97-112.
- Young, A. M. J., Ahier, R. G., Upton, R. L., Joseph, M. H. & Gray, J. A. (1998). Increased extracellular dopamine in the nucleus accumbens of the rat during associative learning of neutral stimuli. *Neuroscience*, 83, 1175-83.
- Young, A. M. J., Joseph, M. H. & Gray, J. A. (1993). Latent inhibition of conditioned dopamine release in rat nucleus accumbens. *Neuroscience*, 54, 5-9.
- Young, T. (1802). On the theory of light and colors. *Philosophical Transactions of the Royal Society*, 91, 12-49.
- Zald, D. H. (2003). The human amygdala and the emotional evaluation of sensory stimuli. *Brain Research Reviews*, 41, 88-123.
- Zammit, S., Allebeck, P., Andreasson, S., Lundberg, I. & Lewis, G. (2002). Self report cannabis use as a risk factor for schizophrenia in Swedish conscripts of 1969: Historical cohort analysis. *British Medical Journal*, 23, 1183-4.
- Zeki, S. (1993). *A Vision of the Brain*. Oxford: Blackwell.
- Zhao, M. Z., Momma, S., Delfani, K., Carlen, M., Cassidy, R. M., Johansson, C. B., Brismar, H., Shupliakov, O., Frisen, J. & Janson, A. M. (2003). Evidence for neurogenesis in the adult mammalian substantia nigra. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100, 7925-30.
- Zhu, J. (2003). Reclaiming volition: An alternative interpretation of Libet's experiment. *Journal of Consciousness Studies*, 10, 61-77.
- Zyys, T. (1996). Antidepressive effects of transcranial magnetic stimulation-possible substitution for electroconvulsive treatment in psychiatry. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 99, 377.

Índice onomástico

A

Abramson, 410, 462
Adams, 185
Adler, 493
Agren, 427
Aitchison, 359
Alcock, 60, 205
Aleksander, 225
Allen, 309, 453
Andersen, Hans Christian, 445
Anderson, 87
Arai, 106
Arancio, 442
Araque, 101
Armony, 463
Arseneault, 477
Asbury, 378
Axelrod, 56, 57, 569

B

Baas, 291, 452, 468
Baddeley, 256, 263, 484
Balaban, 389
Ballenger, 427
Barkow, 60, 432
Baron, 432
Barsh, 36
Bartley, 501
Bartoshuk, 167

Baruch, 269
Bateson, William, 21
Bauby, 306
Bear, 238
Bebbington, 431
Beck, 434, 442
Beckham, 447
Beech, 488, 489
Bell, Thomas, 5
Benedetti, 465, 466
Bennet, 231
Benson, 484
Bentall, 476, 478
Benton, 262
Berckmoes, 319
Bercovitch, 190
Berenbaum, 190
Berg, 265
Bergeman, 431
Berger, 303
Berkeley, George, 8
Berman, 501
Bertelsen, 429
Besson, 327
Birbaumer, 306, 325
Birkhead, 27
Birzniece, 201
Bishop, 37
Blackmore, 562, 572

Blackemore, 573
 Blair, 282
 Blanchard, 446
 Bleuler, 472, 507
 Bliss, 236
 Boakes, 559
 Boaz, 309
 Bonne, 123
 Borella, 199
 Boyd, 569
 Bradley, 290, 453
 Braff, 293
 Branbilla, 414
 Brandstatter, 433
 Bremner, 414, 418
 Brennan, 453
 Brenner, 385
 Broadhurst, 552
 Broca, Paul, 85
 Brodgen, 210
 Brown, 237, 238, 240, 431, 434, 452
 Browne, 5
 Brunet, 27
 Brunia, 309
 Buckley, 446
 Burt, 185
 Buss, 53, 60
 Buxton, 315
 Byrne, 60, 507

C

Cacioppo, 278
 Callicott, 484
 Cannon, 433, 467, 477
 Capecchi, 388
 Cardno, 430
 Cardon, 389
 Carling, 225
 Carlson, 90, 108, 238, 323, 331, 354, 419
 Carmin, 463
 Carroll, 300
 Carruthers, 568
 Carver, 460
 Castellucci, 233
 Cavanagh, 460
 Caviness, 315
 Chadwick Peter, 402, 444, 474, 479, 482, 493
 Chalmers, 572
 Chamberlain, 568
 Chambers, Robert, 22
 Chang, 231
 Chapin, 325

Chaudhari, 130
 Chitnis, 311, 501
 Chomsky, Noam, 2, 563
 Churchill, Winston, 409, 410
 Churchland, 10
 Claridge, Gordon, 116, 488, 489
 Cleare, 423
 Cloninger, 534
 Clow, 299-300
 Cohen, 57, 181, 310, 432
 Collier, 465
 Conca, 428
 Cook, 490
 Cooke, 453
 Cooperman, 123
 Copérnico, 22
 Corfas, 505
 Corr, 348, 436, 451, 454, 463, 490, 542
 Coschug, 444, 445
 Cosmides, 60, 432, 568
 Crabbe, 364, 384, 387, 388
 Craig, 389, 478
 Craik Kenneth, 565
 Crawford, 60
 Crick, Francis, 9, 12, 38, 380, 583
 Croiset, 185
 Crow, 39, 512
 Cuthbert, 290

D

Dahlen, 580
 Dahmen, 490
 Dalgleish, 272
 Damasio, 252
 Dannon, 428
 Dantendorfer, 443
 Dantzer, 197
 Daruna, 199
 Darwin, Charles, 5, 10, 14, 22, 24, 25, 445, 468, 478, 514, 520, 525
 Darwin, Erasmo, 22
 da-Silva, 463
 Davey, 459, 460
 David, 477
 Davidson, 439
 da Vinci, Leonardo, 156
 Davis, 290, 452, 490
 Daw, 466
 Dawkins, Richard, 28, 37, 48, 57, 431
 Dawson, 281, 490, 564
 deAngelis, 448
 de Bellis, 439
 De Valois, 157

De Waal, 60
 Deary, 407, 461, 463
 DeBruine, 55
 Deecke, 207
 DeFries, 552
 Deinzer, 199
 DeLaCasa, 269
 DelBello, 415
 Denenberg, 189
 Dennett, Daniel, 9, 10, 23, 562
 Descartes, René, 7, 8, 9, 14n, 340
 Desmond, 23
 Deutch, 173
 Diamond, 11, 12, 87
 Dimberg, 286
 Dirnagl, 319
 Dominy, 158
 Dudek, 238
 Dunn, 264, 378

E

Easton, 4
 Edelman, 80
 Edwards, Wynne, 55
 Ehnvall, 427
 Ehrhardt, 194
 Einstein, Albert, 5, 11, 12, 18, 23, 85
 Ekman, 287, 288, 289
 Elliot, 410
 Ellis, 224
 Elst, Van, 414
 Emery, 4
 Epstein, 280
 Erfurth, 428
 Esteves, 458
 Ettinger, 315
 Evans, D., 348
 Exner, Sigmund, 225
 Eysenck, Hans, 458, 459, 507, 530, 534

F

Farber, 452
 Farooqi, 36
 Fee, 324-325
 Fehr, 57
 Ferry, 394
 Fibiger, 327
 Filion, 281, 490
 Fisher, Ronald, 29, 84, 364, 389
 Fitch, 189
 Fletcher, 501
 Flint, 391, 552
 Fodor, 563

Ford, 207
 Fossati, 410
 Frangou, 471
 Franklin, Rosalind, 38, 380
 Freedman, 490
 Freeman, 387
 Freud, Sigmund, 225
 Friend, 386
 Frith, 478, 485
 Frodl, 416

G

Gachter, 57
 Galton, Francis, 388
 Ganong, 238
 Gazzaniga, Michael, 85, 258
 Geddes, 477
 George, 414, 428
 Gervais, 552
 Gerwitz, 486
 Geyer, 293, 489
 Gill, 359
 Gilliland, 534
 Gleeson, 485
 Gödel, Kurt, 445, 567
 Gold, 185
 Goldberg, 484
 Golden, 267
 Golgi, 337
 Golgy, Camilo, 222
 Goodale, 154
 Gottesman, 29, 429, 455, 477, 484, 487
 Gould, 29, 455, 484, 487
 Goy, 190
 Gray, Jeffrey, 6, 218, 221, 257, 269, 327,
 329, 348, 394, 398, 402, 403, 404,
 405, 419, 436, 456, 463, 483, 488,
 535, 542, 552, 584
 Grazzini, 172
 Grech, 477
 Greenfield, 573
 Greenough, 231
 Greist, 448
 Grigorenko, 376
 Grigoryan, 341
 Grillon, 291, 293, 452, 453, 457, 468,
 490
 Groh, 166
 Gronwall, 263
 Grossberg, 463
 Grunhaus, 428
 Guroff, Robert, 199, 299
 Guth, 433

H

Haaga, 434
 Haldane, J.B.S., 29
 Hamilton, William, 53, 56, 569
 Hamm, 290, 452
 Hammeke, 267
 Hammond, 454
 Hansen, 333
 Harnish, 224
 Harris, 431
 Harvey, 12, 87
 Hashimoto, 505
 Hawk, 490
 Hawkins, 234, 236
 Haykin, 225
 Hebb, Donald, 4, 5, 6, 222, 224, 403, 524
 Heim, 414
 Hemsley, 269
 Hering, 157
 Hermann, 456
 Hess, 236
 Heston, 502
 Hines, 190
 Hitch, 484
 Hofman, 192
 Hohagen, 445
 Hom, 267
 Horrobin, 513, 514
 Hosokawa, 240, 242
 Hubel, 151
 Hultman, 477
 Humphreys, 224, 253
 Hunt, 289
 Hutchinson, 477
 Huxley, T.X., 24

I

Ikeda, Kikunae, 167
 Ikemoto, 330
 Issa, 360

J

Jackendoff, 592
 James, William, 573
 Jameson, 189
 Jamison, Kay, 413
 Janszky, 84
 Jasper, 303
 Jemmot, 199
 Johanssen, Wilhelm, 29, 455
 John, 394
 Johnson, Samuel, 445, 569
 Jones, 34, 477, 490, 501

Joseph, 327
 Juraska, 231

K

Kaczmarek, 236
 Kalat, 80, 82, 190, 240
 Kalidindi, 430, 466
 Kalodindi, 429
 Kalish, 452
 Kamin, 60, 215, 270, 394
 Kamphuis, 185
 Kandel, 232, 233, 236
 Kaney, 478
 Kang, 300
 Kapitany, 423
 Katz, 324, 325, 431
 Katzman, 442
 Keck, 428
 Kelso, 237, 238
 Kendler, 374, 429, 430
 Khan, 442
 Kierkegaard, Soren, 445
 Kigar, 87
 Kirkpatrick, 107
 Klaassen, 423
 Klein, 442
 Klempen, 580
 Kmita, 47
 Koenig, 107
 Koffka, 155
 Koh, 199
 Konsman, 198
 Korsakoff, Sergei, 256
 Kraepelin, Emil, 473, 507
 Krebs, 60
 Kroos, 56
 Kubler, 326
 Kuelz, 445
 Kumar, 414
 Kumari, 484, 490, 493

L

Laird, 569
 Lamarck, J.B., 22
 Lamb, 460
 Landin, 130
 Landis, 289
 Lang, 290, 453
 Lawrie, 507
 Lawson, 454
 Leboyer, 487
 Leckman, 181
 LeDoux, 258, 316

Lee, 107
 Lenski, 56
 Leone-Pascual, 272
 Lesch, 464, 465
 LeVay, 192
 Levin, 493
 Lewis, 477
 Lewohl, 387
 Lewontin, 60, 394
 Lezak, 260, 261, 268
 Libet, Benjamin, 576
 Libman, 441
 Livingston, Margaret, 156
 Livingstone, 151
 Linda, 426, 448
 Lindemann, 133
 Lisanby, 429
 Llorca, 113
 Loehlin, 553
 Loewi, Otto, 102
 Lomo, 236
 Lopez, 196, 409
 Lorenz, Konrad, 10, 11, 27
 Louilot, 327
 Lubow, 214, 268, 269, 486
 Lucas, 158
 Ludik, 447
 Lumsden, 59
 Lundh, 441
 Luo, 324, 325
 Lupien, 415
 Luria, 267
 Lyell, Charles, 23, 25
 Lykken, 376

M

Macciardi, 466
 MacLeod, 454
 Macmillan, 251
 Maddox, 39
 Magloire, 199
 Maguire, 232
 Malmberg, 477
 Malthus, Thomas, 26
 Manki, 466
 Mann, 414
 Margolese, 493
 Marks, 334, 467
 Martin, 238, 242
 Marr, David, 156
 Matchett, 460
 Matthews, 407, 460, 461, 463, 534
 Mawer, 39

Mayes, 181
 McBair, 190
 McBride, 330
 McClay, 389
 McClintock, 185
 McClure, 466
 McCulloch, 223, 224, 225
 McEwen, 190
 McFarlane, 544
 McGorry, 485
 McGuffin, 375, 383, 429, 430, 431, 466
 McNally, 463
 McNaughton, 329, 419, 483, 542
 Meehl, 506
 Meeks, 189
 Melzack, 130, 167
 Mendel, Gregor, 29
 Merikangas, 440, 456
 Mersch, 409
 Metzger, 447, 453
 Michael, 428
 Michie, 453
 Milinski, 38
 Mill, John Stuart, 24
 Miller, 199, 309, 505, 512
 Milner, 154, 255, 330, 331
 Mintz, 512
 Mishkin, 154
 Mogg, 439, 441
 Money, John, 194
 Montague, 466
 Moore, 23, 58
 Moran, 409, 410
 Morato, 463
 Morgan, 382, 398, 453, 490
 Morris, 238, 242
 Morton, 200, 225
 Mowrer, 221
 Mullis, Kary, 383
 Murphy, 330
 Murray, 409, 423, 471, 477, 488, 489
 Musa, 463

N

Nauta, 414
 Neale, 429, 430
 Neill, 446
 Nelson
 Nesse, 434, 467, 468
 Neshige, 309
 Newton, Isaac, 23, 514
 Nijsen, 185
 Noga, 501

Nowak, 57
Nunn, 257

O

Oates, 56
O'Connell, 264
O'Donovan, 477
Ohman, 286,458
Ohtake, 442
Okadfa, 505
O'Keane, 423
Okulski, 236
Olds, 330-331
Olinicy, 493
Oquendo, 414
O'Rahilly, 36
Orr, 453
Orwell, George, 482
Owen, 375, 477
Ownby, 463

P

Padberg, 428
Panksepp, Jaak, 524, 525, 531
Parnet, 198
Parr, 55
Patrick, 290, 453
Pavlov, Ivan Petrovich, 208, 459
Pearce, 106
Pecknold, 441
Penfield, Wilder, 83, 317, 322
Pennington, 501
Penrose, Roger, 565, 567, 596n
Perkins, 542
Perna, 442
Persinger, 84
Peters, 484
Peterson, 263, 410
Petty, 513
Phalipon, 199, 299
Phillips, 327
Picton, 305
Pickering, 348, 463
Pilowsky, 488, 489
Pinel, 236
Pinker, 59, 60, 204, 526
Pirmohamed, 359
Pitts, 223, 224
Pizzari, 27
Plomin, 21, 363, 364, 365, 369, 374, 375, 381, 383, 388, 393, 394, 397, 431, 552
Politi, 447
Popper, Karl, 575

Post, 427
Postma, 490, 493
Premack, 478
Prete, 186
Primrose, 379
Przybeck, 534
Purisch, 267

R

Radant, 446, 455
Ramesh, 426, 448
Ramón y Cajal, Santiago, 221, 337
Rasmussen, 186
Rassovsky, 442
Rauch, 446
Raven, 265
Reitan, 267
Revelle, William, 518
Riddoch, 253
Riedel, 423
Riola, 57
Rojas, 225
Roodman, 447
Roper, 130
Roque, 463
Rose, 60, 394
Rosenfeld, 309
Rosenzweig, 231
Ross, 472
Roth, 173, 453
Rowe-Graham, 343, 374, 377
Rubinow, 427
Runquist, 452
Rusch, 414
Rushton, 55
Russell, Bertrand, 7, 55
Rypma, 283

S

Sagi, 123
Sahlins, 59
Salum, 463
Sanger, 383
Sapolsky, 197, 414
Saykin, 483
Selye, Hans, 433
Scheier, 460
Schell, 281, 490
Schmajuk, 463
Schmidt, 448
Schmitt, 423
Schruers, 442
Schwartz, 200

Segal, 410
 Segerstrom, 199
 Sejnowski, 10
 Seligman, 410, 436, 462
 Selten, 107
 Sham, 389
 Shaner, 512
 Sharma, 311, 473, 484, 501
 Shekhar, 449, 451
 Sheline, 414, 416
 Sherman, 365, 370, 374, 395
 Shevrin, 458
 Shields, 455
 Shin, 447
 Shipherd, 442
 Shoemaker, 386
 Sigmund, 57
 Simons, 580
 Skinner, B.F., 215, 524, 563
 Skuse, 37
 Slater, 207
 Slobodkin, 39
 Smeraldi, 465
 Smith, 283
 Soares, 458
 Soni, 484
 Spector, 441
 Spence, 452
 Sperry, Roger, 9, 85, 258
 Spiegel, 334
 Spinath, 394
 Stahl, 90, 106, 115, 418, 419, 423, 425, 445
 Stein, 447
 Stone, 56
 Storr, 409
 Stoughton, 386
 Stroobant, 319
 Stuss, 484
 Sullivan, 429, 430
 Sulston, 394
 Sutherland, Stuart, 401, 412, 426, 435, 444
 Svrakic, 534
 Swaab, 192
 Swain, 189
 Swerdlow, 293, 486, 489
 Switz, 186

T

Takei, 477
 Tassinary, 278
 Taylor, 434

Teasdale, 410, 462
 Temple, 342
 Thapar, 81, 430
 Thein, 398
 Thomas, 552
 Thompson, 186, 394
 Thorndike, 215
 Thornton, 488
 Tipper, 485
 Toates, Frederick, 402, 91, 443, 444, 445
 Tol Van, 107, 471
 Tooby, 60, 432
 Tomasello, 60
 Toufexis, 452
 Trevarthan, 149
 Trinder, 453
 Trivers, 56, 60, 569
 Tryson, 447
 Turchan, 113
 Turner, 231
 Turning, 565
 Twyman, 379
 Tynan, 490

U

Ungerlieder, 154

V

Vakili, 416
 van Hoof, 309
 Van Os, 490
 van Vreeswijk, 410
 Vaswani, 426, 448
 Vazquez-Rivas, 107
 Velicer, 56
 Velmans, 8, 572
 Venter, 39
 Vigouroux, 281
 Villringer, 319
 Vingerhoets, 319
 Voderholzer, 445
 Volkmar, 231
 Vrana, 447

W

Waal, 55, 130
 Walker, 452, 459
 Wall, 167
 Wallace, Alfred Russell, 5
 Walsh, 272
 Wason, 569
 Wassermann, 429

- Watson, James, 11, 12, 38, 205, 377, 380, 394, 398
Webster, 1
Wechsler, 263, 265
Wedekind, 38
Weickert, 483
Weinberger, 484, 501
Weinstock, 197
Weiskrantz, 253, 254, 577
Weiss, 189, 341
Weller, 185
Wells, 55, 460
Wernicke, Carl, 85
Wertheimer, 155
Whiteman, 407, 461, 463
Whiten, 60
Wiesel, 151
Wilde, 410
Wilkins, Maurice, 38
Willemsen, 198
Williams, 434, 458, 467, 569
Wilson, E.O., 28, 56, 57, 250, 251, 254, 260, 281, 283, 398
Witelson, 87
Wolfe, 580
Wong, 107, 458, 471
Woodnorth, 329
Woodruff, 478
Woolfson, 267
Wright, Sewell, 29, 364, 440
Wyatt, 186
Wycis, 334
- Y**
Yerkes, Robert, 524
Young, Thomas, 157, 327, 493
- Z**
Zammit, 477
Zeki, 151, 155, 253
Zubieta, 108
Zyss, 428

Índice analítico

A

Absorción, constante de tasa de, 357

Abstinencia, concepto de, 115

Acción

autocrina, 170

concepto de, 160

endocrina, 170

paracrina, 170

Acetilcolina, 105

Acetilcolinesterasa, 93

Ácido

gamma-aminobutírico, 99

ribonucleico mensajero (ARNm), 42,
91

Acinetopsia, 155

Activación propagada (kindling), 107

Actividad

alfa, 305

beta, 305

delta, 305

theta, 305

Adaptación, 25

Adenina, 41

Administración

de fármacos por

inyección intramuscular (IM), 354

inyección intraperitoneal (IP), 354

inyección intravenosa (IV), 354

inyección subcutánea (SC), 354

la membrana mucosa (insuflación),
355

intracerebral de fármacos, 355

intrarectal de fármacos, 354

oral de fármacos, 354

tópica de fármacos, 355

ADN basura, 41, 380

Adrenérgicas, 104

Afasia, 253

de Broca, 85, 253

de Wernicke, 253

Agenda visoespacial, 484

Agnosia, 253

visual, 253

Agorafobia, concepto de, 441

Agregación de datos, 280

Alelos, 31

Algoritmo computacional, 565

Altruismo, definición de, 53

Altura tonal del sonido, 138

Alucinación, concepto de, 475

Alucinógenos, 116

Amígdala, 76

Aminoácidos, 104

Amnesia

anterógrada, 253

caso de, 255

- por falta de atención, 580
 - profunda, caso de, 256
 - retrógrada, 253
- Anemia de células falciformes, 51
- Anfetaminas, 116
- Ánimo, concepto de estado de, 407
- Ansiedad, concepto de, 438
- Antidepresivos tricíclicos, 425
- Antrocentrismo, 14n
- Apareamiento preferencial, 55
- Apoptosis, 80, 107
- Aprendizaje
 - asociativo, 208
 - concepto de, 203
 - definición de, 205
 - instrumental, 215
 - latente, 205
 - motor, 221
 - perceptual, 221
- Aptitud
 - concepto de, 53
 - inclusiva, 53
 - individual, 53
- Área(s)
 - de proyección motora, 77
 - de proyección sensorial, 77
 - tegmental ventral (ATV), 75
- ARN de transferencia (ARNt), 44
- Asamblea celular, 223
- Asociación Psicológica Estadounidense, 247
- Astrocitos, 70
 - fibrosos, 70
 - protoplasmáticos, 70
- Autorradiografía, 338
- Autorreceptores, 94
- Axones, 69
- B**
- Barrera hematoencefálica, 78
- Bloqueo Kamin, 215
- Bomba
 - de potasio, 97
 - de sodio, 97
 - sodio-potasio, 97
- Botones terminales, 69, 93
- Bucle fonológico, 484
- Bulbo
 - olfatorio, 135
 - raquídeo, 75
- C**
- Campo visual, concepto de, 144
- Cantina Eagle en Cambridge, la, 12
- Cariotipo, 31
- Caso de amnesia
 - anterógrada, 255
 - profunda, 256
- Caso de negligencia visual, 254
- Ceguera
 - al cambio, 579
 - por falta de atención, 580
- Celera Genomics, 39
- Célula(s)
 - alfa, 176
 - asesinas naturales, 78, 199
 - beta, 176
 - bipolares, 145
 - de sostén, 69
 - de Schwann, 92
 - del ganglio de la raíz dorsal (GRD), 124
 - delta, 176
 - endoteliales, 78
 - falciformes, anemia de, 51
 - ganglionares, 145, 147
 - madre adultas, 342
 - madre, concepto de, 342
 - madre embrionarias, 342
 - meta, 80
 - postsináptica, 80
 - presináptica, 80
 - receptoras, 67
 - sexuales. *Véase* Gametos
- Centro del placer, 119
- Cerebelo, 75, 165
- Cerebro, 8
 - anterior, 74, 75
 - de Einstein, el, 11, 12, 86
 - medio, 74, 75
 - posterior, 74, 75
- Ciclo del estro, 185
- Cierre causal del mundo físico, 575
- Cinestesia, 124
- Circuito reverberante, 223
- Circunvoluciones, 69
- Cirugía estereotáxica, 334, 335
- Cistrones, 41
- Cisura(s), 74, 76
- Citosina, 41
- Clasificación Estadística internacional de Enfermedades y Problemas Mentales Relacionados, 408
- Clonación genética, 382
- Cocaína, 115
- Cóclea, 139, 140

- Código
 de localización, 140, 142
 de tripletas, 64
 genético, 17, 41
- Codón, 42
- Coefficiente de correlación r , 53, 559
- Cognición, concepto de, 563
- Colágeno, 41
- Colapso: una crisis personal y un dilema médico (Stuart Sutherland), 412
- Colículos
 inferiores, 75
 superiores, 75
- Colinérgicas, 105
- Color, visión tricromática del, 156
- Comisurotomía, 258
- Complejo genético. *Véase* Genotipo
- Complejo mayor de histocompatibilidad (MHC), 38
- Concepto de
 abstinencia, 115
 abulia, 476
 acción, 160
 adicción, 113
 agorafobia, 441
 alogia, 476
 alucinación, 475
 ansiedad, 438
 aprendizaje, 203
 aptitud, 53
 campo visual, 144
 células madre, 342
 cognición, 563
 confiabilidad, 280
 crisis de pánico, 441
 delirio, 474
 depuración, 357
 emoción, 406
 endofenotipos, 455
 estadístico de varianza, 397
 estado de ánimo, 407
 estrés, 195
 evolución, 24
 farmacocinética, 357
 farmacogenética, 358
 gen egoísta, 57
 genoma, 363
 heredabilidad, 366
 índice terapéutico, 355
 información, 563
 inhibición latente, 268
 marcadores genéticos, 391
 misterio científico, 5
 movimiento, 160
 negligencia visual, 254
 neurofisiología, 323
 penetrancia del gen, 389
 placebo, 347
 plasticidad neuronal, 231
 problema científico, 5
 proteómica, 386
 prueba clínica, 351
 psicofarmacogenética, 358
 psicofisiología, 278
 rasgo, 519
 rebote, 115
 recaída, 115
 reforzamiento, 218
 sabor, 135
 sinestesia, 257
 tolerancia, 115
 transcriptómica, 386
 transmutación, 24
 validez, 280
 varianza, 365
 volumen de distribución (Vd), 357
- Concepto del “meme”, 571
- Condición
 necesaria, 4
 saltatoria, 98
 suficiente, 2, 4
- Condicionamiento
 de demora, 298
 de segundo orden, 212
 huella, 298
 pavloviano, 208-210
- Condiciones
 esenciales de la selección natural, 25
 necesarias, 2
- Conducta
 hereditaria, 11
 motora catatónica, 475
- Conducta verbal, (B. F. Skinner), 563
- Conductismo, 377
- Conductos de
 Müller, 187
 Wolf, 187
- Confiabilidad, concepto de, 280
- Cono axonal, 91
- Consejo Nuffield de Bioética, 248
- Constante de tasa de absorción, 357
- Contigüidad temporal, 235
- Continuo filogenético, 4
- Control del movimiento, teoría de, 161
- Cooperación, 56
 entre especies, 53

- Corteza
 - cerebral, 68, 76
 - motora primaria, 82
 - premotora, 162
 - somatosensorial, 82
 - suprarrenal, 177
 - visual primaria, 77
- Crisis de pánico
 - concepto de, 441
 - nocturnas, 441
- Cromatopsia, 155
- Cromosoma X, 31, 187
- Cromosoma XO, 37
- Cromosoma XX, 31
- Cromosoma XY, 31, 34
- Cromosoma Y, 31, 63, 187
- Cromosomas, 31
- Cuerpo calloso, 74
- Cuerpo celular (soma), 91
- Cuestionario de estilos de atribución, 410
- Cuestionario de Personalidad de Eysenck, 531
- Culturgenes, 59

- D**
- Daltonismo, 159
- Datos experimentales
 - validez externa de los, 348
 - validez interna de los, 348
- Definición de
 - altruismo, 53
 - episodio maniaco, 411
 - aprendizaje, 205
 - egoísmo, 54
 - emoción, 406
 - patológica, 406
 - depresión, 408
 - fármaco, 108
 - gen, 39
 - hormona, 170
 - malicia, 54
- Degradación enzimática, 94
- Delección, 45
- Delirio
 - de grandeza, 474
 - de persecución, 474
 - de referencia, 474
 - religioso, 474
 - somático, 474
- Delirios
 - de control, 475
 - extraños, 475
 - no extraños, 475
- Dementia praecox*, 473
- Dendritas, 69, 91
- Depresión
 - clínica, 409
 - definición de, 408
 - doble, 411
 - prolongada (DLP), 238
- Depuración, concepto de, 357
- Descenso del hombre, el (Charles Darwin), 27
- Desinterés, 56
- Despolarización de la membrana, 95
- Diencéfalo, 75
- Diferenciación, 80
- Diferencias
 - aleatorias, 518
 - sistemáticas, 518
- Dimensiones de la emoción, 407
- Dimorfismo, 27
- Distancia defensiva, 538
- Dolor
 - fantasma, 130
 - insensibilidad congénita al, 167
 - neuropático, 130
- Drogas de diseñador, 117
- Dualismo, 4
 - de propiedades, 9
 - de sustancias, 9
 - mente-cuerpo, teoría del, 7
- Dualista, pensamiento, 14
- Duplicaciones, 46

- E**
- Efecto de bloqueo de Kamin, 270, 486
- Egoísmo, definición de, 54
- Electrofisiología, 300
- Electromiografía, 286
- Emoción
 - concepto de, 406
 - definición de, 406
 - dimensiones de la, 407
 - patológica, definición de, 406
- Encéfalo, 68, 73
 - plano coronal del, 73
 - plano horizontal del, 73
 - plano sagital del, 73
- Endofenotipos, 487
 - concepto de, 455
- Enfermedad de
 - Alzheimer, 250, 389
 - Huntington (EH), 49, 250
 - Parkinson, 66

- Enfermedad maniaco-depresiva (Kay Jamison), 413
- Enfoque
de la psicología biológica, 3
hebbiano, 6
neuropsicológico de Hebb, 6
- Ensalada de palabras, 485
- Ensayo sobre el principio de la población (Thomas Malthus), 26
- Entrecruzamiento de alelos, 35
- Enzimas, 41, 91
- Episodio maniaco, definición de, 411
- Epistaxis, 467
- Escalas de personalidad de neurociencia afectiva, 532
- Escotoma, 151, 578
- Espectroscopia por
infrarrojo cercano funcional (EICf), 319
resonancia magnética (ERM), 317
- Espermatozoides
kamikaze, 58
no fértiles, 58
- Esquizofrenia, 471
- Esquizogén, 506
- Esquizotipia, 506
- Estimulación magnética transcraneal (EMT), 272, 427
- Estudio de alto riesgo de Edimburgo, 506
- Estupor catatónico, 475
- Estrés, concepto de, 195
- Estro, ciclo del, 185
- Estructura
del axón, 92
gramatical universal, 2
- Estudios
de autoestimulación intracraneal (AEIC), 330
de condicionamiento espacial intracraneal (CEIC), 330
de pedigrí familiar, 390
- Evolución
concepto de, 24
puntuada, 47
- Exitación catatónica, 475
- Exocitosis, 103
- Exones, 41
- Expresión (Charles Darwin), 525
- Expresión de emociones en los animales y el hombre, la (Charles Darwin), 520
- Expresiones suprimidas, 288
- Éxtasis, 81
- F**
- Factores
distales, 18
neurotróficos, 80
proximales, 18
- Fármaco(s)
administración intracerebral de, 355
administración intrarrectal de, 354
administración tópica de, 355
agonista, 110
inverso, 111
antagonista, 110
inhalación de, 354
por la membrana mucosa (insuflación), administración de, 355
- Farmacocinética, concepto de, 357
- Farmacodinámica, 355
- Farmacogenética, concepto de, 358
- Farmacología de la adicción, 114
- Fase prodrómica, 476
- Fecundidad, 26
- Fenilcetonuria, 48
- Fenómeno de la
conciencia, 5
mano ajena, 259
tecnología IMAX, 167
- Fenotipo, 29
patológico, 33
probable, 30
- Filosofía de la mente, 7
- Fisicalismo, 8, 9
- Fobia
específica, 439
social, 440, 551
- Formación reticular, 75
- Formas
del monismo, 8
sociales, 59
- Fórnix o triángulo cerebral, 76
- Fortalecimiento sináptico, 223
- Fragmentaciones, 46
- Frecuencia del impulso de la respuesta, 96
- Funciones
cognoscitivas, 261
ejecutivas, 261
- Funcionamiento premórbido, 260
- Funcionalismo, 9, 565
- Fusiones, 46
- G**
- Gametos, 31, 33
- Ganglio(s), 67
basales, 75, 164

- de la raíz dorsal (GRD), 72, 128
 - de los nervios craneales, 128
 - Gases solubles, 105
 - Gas sarín, 93
 - Gémulas, 28, 62
 - Gen
 - de estatura/gordura, 36
 - de los palillos chinos, 392
 - distrofina, 383
 - dominante, 32
 - FAH, 48
 - feminizante DAX1, 188
 - masculinizante SRY, 188
 - MHC, 38
 - NF1, 52
 - PKU, 48
 - poliformo, 33
 - recesivo, 33
 - SRY, 34
 - Gen egoísta
 - concepto de, 57
 - teoría del, 57
 - Genes
 - de respuesta temprana, 112
 - defectivos, 38
 - dominantes, 29
 - maestros, 28
 - MHC, 38
 - recesivos, 29
 - reguladores, 380
 - Génesis de las sinapsis, 80
 - Genética, 21
 - conductual, módulos interactivos de, 396
 - cualitativa, 379
 - cuantitativa, 364, 379, 392
 - funcional, 392
 - mendeliana, 17
 - molecular, 392
 - Genoma. *Véase también* Genotipo
 - concepto de, 363
 - esquizofrénico, 513
 - Genoma humano, 38, 63
 - proyecto del, 363
 - Genómica funcional, 396
 - Genotipo, 29
 - Giro
 - postcentral, 82
 - precentral, 82
 - Giros o circunvoluciones, 74
 - Glándula(s)
 - endocrinas, 170
 - exocrinas, 170
 - hipófisis, 75, 173
 - maestra, 174, 189
 - pineal, 177
 - sexuales, 177
 - suprarrenal, 176
 - Glía radial, 70
 - Globo pálido, 76
 - Glutamato, 99
 - Guanina, 41
- ## H
- Habilidad cognoscitiva, 56
 - Habitación, 206
 - Hardware/cerebro, 2
 - Haz límbico-cortical-estriado-palido-talámico, 414
 - Hebb, enfoque neuropsicológico de, 6
 - Hemofilia, 49
 - Hemoglobina, 41
 - Hemoglobina-S, 51
 - Hendidura sináptica, 93
 - Herencia mendeliana, 29
 - Heterocigótico, 31
 - Heterogeneidad genética, 467
 - Hidrocefalia, 78
 - Hiperpolarización, 97
 - Hipocampo, 82
 - artificial, 343
 - Hipócrates, 62
 - Hipófisis, 76
 - Hipofrontalidad, 484, 499
 - Hipotálamo, 75
 - Hipótesis
 - atencional de la esquizofrenia, 486
 - de la inhibición cognoscitiva, 485
 - de la toxicidad neural, 414
 - de las monoaminas, 419
 - de neutralidad de género, 194
 - de reciprocidad indirecta, 57
 - de selección grupal, 55
 - del gen egoísta, 37
 - del receptor de neurotransmisor, 423
 - Homeobox (HOX), 47
 - Homocigótico, 31
 - Homúnculo
 - motor, 82, 162
 - sensorial, 82
 - Hormona(s), 67
 - agonistas, 172
 - antagonistas, 172
 - definición de, 170
 - luteinizante, 182

tasa de producción de, 172
 tasa de suministro de, 172
 tasa de supervivencia de, 172
 tróficas, 174
 Huellas genéticas, 398

I

Idealismo, 8
 Imagen de resonancia magnética funcional (IRMf), 315
 Impronta genética, 36
 Impulsos
 aferentes, 72
 eferentes, 72
 Índice terapéutico, concepto de, 355
 Influencia
 distal, 66
 proximal, 66
 Información, concepto de, 563
 Inhalación de fármacos, 354
 Inhibición latente, 214, 485
 concepto de, 268
 Inhibidores
 de la monoaminooxidasa (MAO), 425
 selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS), 426
 Inmunocitoquímica, 339
 Insensibilidad congénita al dolor, 167
 Inserción, 45
 de pensamientos, 475
 Insulina, 177
 Inteligencia maquiavélica, 60
 Intensidad del sonido, 138
 Interacciones
 alostéricas, 100
 epistáticas, 376
 Interaccionismo emergente, 9
 Interneuronas, 67
 Intrones, 41
 Inventario de Depresión de Beck, 454
 Inventario Oxford y Liverpool de Experiencias, 508
 Inversiones, 46
 Inyección
 intramuscular (IM), administración de fármacos por, 354
 intraperitoneal (IP), administración de fármacos por, 354
 intravenosa (IV), administración de fármacos por, 354
 subcutánea (SC), administración de fármacos por, 354
 Islas Galápagos, 25

L

Lámina cuadrigémina, 75
 Lateralización, 84-85
 Líquido cefalorraquídeo, 78
 Ley de
 buena continuación, 156
 cierre, 156
 distribución independiente, 30
 proximidad, 155
 segregación, 30
 semejanza, 155
 Linnean Society, 5
 Líquido cefalorraquídeo (LCR), 74
 Lóbulo
 frontal, 77
 occipital, 77
 parietal, 77
 temporal, 77
Locus coeruleus, 75
 Longitudinal, 76
 Lucha por la Existencia, 27

M

Macroelectrodos, 324
 Magnetoencefalograma (MEG), 309
 Malicia, definición de, 54
 Manual de Diagnóstico y Terapia, 361
 Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, 407
 Marcadores genéticos, concepto de, 391
 Marcados con fuego (Kay Jamison), 413
 Materialismo cartesiano, 562
 Mecanismo
 de Lamarck, 25
 inhibición de la violencia, 282
 Médula
 espinal, 72
 suprarrenal, 177
 Membrana
 basilar, 140
 despolarización de la, 95
 polarización de la, 95
 timpánica, 139
 Memética, 571
 Memoria de
 reconocimiento, 483
 trabajo, 484
 Mente, 8
 alma, 14
 Mente inquieta, una (Kay Jamison), 413
 Mesencéfalo. *Véase* Cerebro medio
 Metaanálisis, 469
 Metacognición, 462

- Método
 - de razonamiento, 2
 - Sanger de secuenciación genómica, 383
- Microarreglos de ADN, 386
- Microbios, teoría de los, 197
- Microelectrodos, 324
- Microemoción, 288
- Microglía, 70
- Microiontoforesis, 329
- Migración de Neuronas, 80
- Misterio científico, concepto de, 5
- Modelo
 - de evitación de enfermedades, 460
 - de Función Ejecutiva Autorreguladora, 460
 - de los cinco factores, 530
- Modificación adaptativa, 11
- Módulos interactivos de genética conductual, 396
- Molécula del ácido desoxirribonucleico (ADN), 38, 380
- Mona Lisa, 156
- Monismo
 - formas del, 8
 - mente-cuerpo, teoría del, 8
 - neutral, 8
- Monoaminas, 104
- Movimiento
 - concepto de, 160
 - sacádicos, 294
 - teoría de control del, 161
- Muerte/asesinato celular, 80
- Muerte celular programada. *Véase* Apoptosis
- Mutación terminadora, 46
- Mutaciones, 37
 - cromosómicas, 46-48
 - de cambio de sentido, 46
 - de marco de lectura, 45
 - puntuales, 45
 - silenciosas, 46
 - tipos de, 45-48
- N**
- Naturaleza
 - fisiológica, 6
 - psicológica, 6
- Nature Genetics, 39
- Negatividad
 - de procesamiento, 307
 - desigual, 308
- Negativismo catatónico, 475
- Negligencia visual, 253
 - caso de, 254
 - concepto de, 254
- Nervios
 - aferentes, 67
 - craneales, 71
 - eferentes, 67
 - espinales, 72
- Neurobótica, 325
- Neurofibromatosis, 51
- Neurociencia
 - afectiva, 531
 - cognoscitiva, 235
 - computacional, 17, 225
 - de la conducta social, 4
- Neurociencia del afecto: fundamentos de la emoción humana y animal (Jaak Pankseep), 524
- Neurogénesis, 79, 106
- Neurohormonas, 170
- Neuroimagenología, 311
- Neuromoduladores, 99, 106
- Neurona(s), 67, 89
 - de asociación. *Véase* Interneuronas de salida, 68
 - dopaminérgicas (DA), 164
 - estrelladas, 77
 - motoras, 68
 - nociceptivas, 124
 - piramidales, 77
- Neuropéptidos, 103, 105
- Neuropsicología
 - clínica, 249, 322
 - experimental, 249
- Neurotransmisión, 89
- Neurotransmisor, 68
- Neurotransmisores, 102
 - recaptura de, 94
- Neurotrofina, 81
- Neutralidad de género, hipótesis de, 194
- Nicotina, 116
- Nivel de conductancia de la piel (NCP), 281
- Noción del gen egoísta, 17
- Nódulos de Ranvier, 92
- Noradrenérgicas, 104
- Núcleo
 - caudado, 76
 - del tracto solitario (NTS), 133
 - geniculado lateral (NGL), 75, 148
- Nucleolo, 91
- Núcleos supraquiasmáticos, 76

- Nucleótido, 39
 único, polimorfismo de, 381
 Nueva Síntesis de la teoría neodarwinista, 29
- O**
 Oligodendrocitos, 70
 Optobionics Corporation, 168
 Organización Mundial de la Salud, 408
 Organización somatotópica, 163
 Órgano vomeronasal, 186
 Origen de las especies, el (Charles Darwin), 5, 22, 24
 Osículos auditivos, 139, 140
- P**
 Pacientes con cerebro escindido, 258
 Pánico, trastorno de, 442
 Paradoja neurótica, 458
 Partículas mendelianas, 29
 Patogénesis, 351
 Patrones conductuales, 11
 Penetrancia del gen, concepto de, 389
 Pensamiento dualista, 14
 Péptidos, 103
 Perfiles de expresión génica, 386
 Permeabilidad selectiva, 97
 Personalidad escindida, 472
 Perspectiva “wetware”, 566
 Philosophie Zoologique (J.B. Lomark), 22
 Phineas Gage, 251
 Pirimidinas, 41
 Pixel, 311
 Placebo
 concepto de, 347
 efecto, 348
 Plano
 coronal del encéfalo, 73
 horizontal del encéfalo, 73
 sagital del encéfalo, 73
 Plasticidad neuronal, concepto de, 231
 Pleiotropía, 467
 Polarización de la membrana, 95
 Polimorfismo de nucleótido único, 381
 Polipéptido, 64
 Postura catatónica, 475
 Potenciación prolongada (PLP), 236
 Potenciador, 4
 Potenciales de campo lejano, 318
 Potencial, 4
 graduado, 92
 motor, 164
 psicológico, 2
 Potenciales de acción, 90
 Preadaptación, 28
 a nivel gen, 46
 Precondicionamiento sensorial, 210
 Preguntas proximales, 60
 Preservación Natural, 25
 Prevención de recaídas, 418
 Principios de Geología (Charles Lyell), 23
 Principios de psicología (William James), 573
 Problema científico, concepto de, 5
 Procedimiento del reflejo de sobresalto, 452
 Procesamiento
 bilateral, 82
 contralateral, 82
 homolateral, 82
 Proceso(s)
 cognoscitivo, 2
 de alto nivel, 2
 de bajo nivel, 2
 de desensibilización sistemática, 440
 de la transducción sensorial, 123
 de mitosis, 33
 de traducción, 44
 de transcripción, 42
 moleculares del ADN, 21
 transmodales, 166
 Producción de hormonas, tasa de, 172
 Proporción de herencia compartida, 53
 Proporciones mendelianas, 30
 Prosencéfalo. *Véase* Cerebro anterior
 Prosopagnosia, 253
 Protanopia, 159
 Proteínas, 41
 Proteómica, concepto de, 386
 Protuberancia anular, 75
 Proyecto del Genoma Humano, 39, 79, 363, 382
 Prueba
 carotídea de amital sódico, 321
 clínica, concepto de, 351
 convencional de polígrafo, 308
 de adición auditiva serial rítmica, 263
 de discriminación visual de formas, 262
 de diseño con cubos, 265
 de localización de dedos, 262
 de matrices progresivas de Raven, 265
 de retención de dígitos, 263
 nacional de lectura para adultos, 264
 Stroop, 272

- Psicodélicos, 117
 Psicofarmacología, 417
 clínica, 347
 experimental, 347
 Psicofarmacogenética, concepto de, 358
 Psicofisiología, concepto de, 278
 Psicología
 biológica, enfoque de la, 3
 cognoscitiva, 3
 evolutiva (PE), 17, 60, 398
 diferencial, 3, 517
 social, 3
 Psicología biológica: un enfoque integrador (Federick Toates), 444
 Psicopatología, 405
 Psiconeuroinmunología, 198, 299
 Psicosis paranoide, 482
 Psicotomiméticos, 117, 492
 Purinas, 41
 Putamen, 76
- Q**
- Quale, 586
 Qualia, 574
 Queratina, 41
- R**
- Raíces ventrales, 72
 Raíz dorsal, ganglio de la, 72
 Rama
 parasimpática, 71
 simpática, 71
 Razón, 14
 Rebote, concepto de, 115
 Recaída, concepto de, 115
 Recaptura de neurotransmisores, 94
 Receptores
 intracelulares, 172
 ionotrópicos, 103
 metabotrópicos, 103
 sensoriales, 123
 superficiales, 171
 Reciprocidad, 56
 Recuerdo
 con indicios, 483
 libre, 483
 Redes neurales, 463
 Reduccionismo
 material, 9
 metodológico, 10
 teórico, 10
 Reflejo de sobresalto, 289
 Reforzamiento, concepto de, 218
- Registro de célula única, 324
 Regla
 de Hebb, 227
 de Hopfield, 227
 de Kohonen, 227
 delta, 227
 Reglas epigenéticas, 59
 Regulación
 ascendente, 112
 descendente, 112
 Relación mente-cerebro, 2
 Relojero ciego, el, 28
 Reorganización sináptica, 81
 Replicación, 37
 Reproducción diferencial, 26
 Resonancia magnética, 313
 Respuesta de conductancia de la piel (RCP), 281
 Retina humana, 146
 Ribosoma, 42, 91
 Rigidez catatónica, 475
 Rinitis pigmentosa, 168
 Robo de pensamientos, 475
 Rombencéfalo. *Véase* Cerebro posterior
- S**
- Sabor
 concepto de, 135
 umami, 130, 133, 167
 Secuencia(s)
 de nucleótidos, 41
 químicas de ADN, 21
 Segmento de ADN, 31
 Selección
 natural, la, 17, 24
 por parentesco, 53
 sexual, 22, 27
 Sentidos somáticos, 123
 Señal
 nerviosa, 69
 promotora, 44
 Sexo cromosómico, 192
 Simbiosis biológica, 27
 Sinapsis, 69
 axoaxónica, 90
 axodendrítica, 90
 axosomática, 90
 de Hebb, 236
 Sinapsis hebbiana, 223
 Sinaptogénesis, 106
 Sinestesia, concepto de, 257
 Síndrome
 alcohólico fetal, 81

- amotivacional, 118
 - de cautiverio, 305
 - de Down, 52
 - de Korsakoff, 78, 81, 256
 - de Tourette, 445
 - de Turner, 37, 187
 - de Wernicke-Korsakoff, 250
 - general de adaptación, 433
 - Síndromes psiquiátricos
 - externalizantes, 541
 - internalizantes, 541
 - Síntesis proteínica, 41
 - Sistema(s)
 - cortical, 151
 - de programación motora, 164
 - endocrino difuso, 170
 - internacional, 10-20, 303
 - límbico, 75-76
 - neuroendocrino, 169
 - olfatorio, 135
 - sensoriales, 123
 - visual, 142
 - Sistema nervioso
 - autónomo (SNA), 70
 - central (SNC), 6, 67
 - conceptual (snc), 6
 - periférico (SNP), 67
 - somático (SNS), 70
 - Sobresalto
 - atenuado por placer, 290
 - potenciado por temor, 290
 - Sociedad Estadounidense de Genética Humana, 365
 - Sociedad Psicológica Británica, 247
 - Sociobiología, 17
 - de Wilson, 59
 - Sociobiología, la nueva síntesis (E.O. Wilson), 59
 - Software/mente, 2
 - Soma, 69
 - Sombra sónica, 138
 - Sonido
 - altura tonal del, 138
 - intensidad del, 138
 - timbre del, 138
 - Sostén, células de, 69
 - Sumación
 - espacial, 92
 - temporal, 92
 - Suministro de hormonas, tasa de, 172
 - Supervivencia de hormonas, tasa de, 172
 - Surcos, 74, 76
 - Sustancia negra, 75, 164
 - Sustitución, 46
- T**
- Tacto ciego, 578
 - Tálamo, 75
 - Tallo cerebral, 165
 - Tarea
 - de la torre de Londres, 266
 - de selección de Wason, 569
 - Stroop emocional, 462
 - Tasa de
 - producción de hormonas, 172
 - suministro de hormonas, 172
 - supervivencia de hormonas, 172
 - Técnica del análisis factorial, 527
 - Técnica Brown-Peterson, 263
 - Técnicas de autorregulación neural, 325
 - Tecnología
 - de ADN recombinante, 398
 - de transcriptasa inversa, 385
 - IMAX, fenómeno de la, 167
 - Telencéfalo, 75
 - Teorema de Kurt Gödel, 567
 - Teoría computacional, 565
 - Teoría computacional de la mente (TCM), 565
 - Teoría de altruismo recíproco, 56
 - Teoría de coevolución gen-cultura, 59
 - Teoría de control del movimiento, 161
 - Teoría de evolución de Lamarck, 22
 - Teoría de Fodor, 563
 - Teoría de identidad, 8
 - mente-cuerpo, 8
 - Teoría de Lamarck, 29
 - Teoría de la atención condicionada, 268
 - Teoría de la conciencia del “nivel intermedio”, 592
 - Teoría de la evolución de Charles Darwin, 4, 5, 17, 22
 - Teoría de la especialización funcional, 151
 - Teoría de la mente, 478
 - Teoría de la mezcla, 29
 - Teoría de la pangénesis, 28
 - Teoría de la puerta de control del dolor, 130
 - Teoría de los microbios, 197
 - Teoría de procesos oponentes, 157
 - Teoría de semejanza genética, 55
 - Teoría de sensibilidad al reforzamiento, 535
 - Teoría del aspecto dual, 8
 - Teoría del déficit del filtro, 485
 - Teoría del dualismo mente-cuerpo, 7
 - Teoría del gen egoísta, 57
 - Teoría del monismo mente-cuerpo, 8
 - Teoría genética de Mendel, 29
 - Teoría psicósomática, 197
 - Terapia
 - cognitiva conductual (TCC), 195, 410, 456

- cognoscitiva conductual, 4
- electroconvulsiva (TEC), 436
- Test
 - de clasificación de tarjetas de Wisconsin, 484
 - de vocabulario en imágenes de Peabody, 264
 - del Sendero, 263
- Testosterona, 184
- Timbre del sonido, 138
- Timina, 41
- Tinción de
 - Golgi, 336
 - Nissi, 336
- Tipos de
 - mutaciones, 45-48
 - neurotransmisores, 104-106
- Tiroides, 176
- Tolerancia, 115
 - concepto de, 115
 - cruzada, 115
- Tomografía
 - axial computarizada (TAC), 311
 - por emisión de positrones, (TEP), 312
- Torre
 - de Hanoi, 266
 - de Londres, tarea de la, 266
 - de Toronto, 266
- Transcriptómica, 386
- Transducción, 67
- Translocaciones, 46
- Transmisión, 67
- Transmisor retrógrado, 240
- Transmutación, concepto de, 24
- Transtorno
 - afectivo estacional, 182
 - bipolar, 411
 - ciclotímico, 412
 - de ansiedad generalizada (TAG), 439
 - de pensamiento formal, 475
 - delirante, 473, 474
 - de pánico, 442
 - depresivo mayor, 411
 - distímico, 411
 - esquizotípico de la personalidad, 507
 - obsesivo-compulsivo (TOC), 443
 - por estrés postraumático, 446
- Tripleta. *Véase* Codón, 42
- Tubo neural, 79
- U**
- Umbral de respuesta, 95
- Unidades
 - corporales, 28
 - de información cultural. *Véase* Culturgenes
- Unión neuromuscular, 162
- Universidad de Columbia (EUA), 382
- Uracilo, 42
- V**
- Vaina de mielina, 92
- Validez
 - concepto de, 280
 - externa de los datos experimentales, 348
 - interna de los datos experimentales, 348
- Variación por domesticación, 24
- Varianza, concepto estadístico de, 397
- Ventana oval, 139, 140
- Ventrículos, 74, 78
- Vestigios (Darwin), 24
- Vestigios de la historia natural de la creación (Robert Chambers), 22
- Veteranos de combate de Vietnam, 447, 453
- Vía dopaminérgica
 - mesocortical, 495
 - mesolímbica, 495
 - nigroestriada, 495
- Viabilidad, 26
- Visión
 - ciega, 253, 578
 - trícromática del color, 156
- Volumen de distribución (Vd), concepto de, 357
- Vóxel, 311
- W**
- Word, Microsoft, 3
- Z**
- Zombi, 574
- Zoología (Erasmus Darwin), 22