

El papel de la neuregulina 1 en el desarrollo neural, la plasticidad sináptica y la esquizofrenia

■ La esquizofrenia es un trastorno mental grave caracterizado por la presencia de síntomas positivos (alucinaciones, delirios y trastornos del pensamiento), síntomas negativos (aislamiento social, apatía y aplanamiento afectivo) y deficiencias de funciones cognitivas. Si bien se acepta que el origen de la enfermedad radica en alteraciones funcionales y anatómicas del Sistema Nervioso, persiste como uno de los trastornos mentales menos comprendidos debido a que no se han identificado hasta el momento alteraciones patológicas específicas. El tratamiento de la esquizofrenia comprende el uso de medicamentos antipsicóticos los cuales, al reducir la actividad dopaminérgica del cerebro, mejoran básicamente los síntomas positivos de la enfermedad pero tienen poca eficacia para el manejo del resto de las manifestaciones. Por ello se considera que la teoría dopaminérgica es insuficiente para entender las bases fisiopatológicas del trastorno. Recientemente los estudios genéticos han dado información para entender mejor esta devastadora enfermedad. De manera particular, la identificación de polimorfismos en los genes que codifican la formación de la neuregulina 1 (NRG1) y de su receptor (ErbB4) son un punto de partida importante para conocer mejor su etiología.

El NRG1 es un factor trófico que pertenece a una familia de factores de crecimiento que se codifican por cuatro genes individuales (NRG1-4), de los cuales el NRG1 es el más conocido. Este factor actúa estimulando a la familia de receptores de tirosina-cinasas denominadas proteínas ErbB. Se sabe que el factor NRG1-ErbB4 se expresa en regiones específicas del cerebro en desarrollo y del maduro, y que participa en los procesos de proliferación y de neurogénesis. Su participación en el desarrollo neural fortalece la idea de que tanto las mutaciones del NRG1 como las del receptor ErbB4 juegan un papel en la etiología de la esquizofrenia. Se sabe también que el NRG1 regula la actividad excitatoria e inhibitoria de las sinápsis. Estas evidencias son de gran importancia debido a que se ha establecido que en el cerebro de los esquizofrénicos se

generan anomalías en la neurotransmisión y/o en la plasticidad sináptica, tanto en las vías glutamatérgicas como en las gabaérgicas. Los mecanismos de señalización que se establecen a través de la actividad NRG1-ErbB participan en procesos importantes del desarrollo cerebral. Las modificaciones en estos mecanismos pueden causar alteraciones en la migración de las células piramidales y gabaérgicas, en el crecimiento de las neuritas, en la proyección de los axones, en su mielinización y en la formación de sinápsis. El resultado de tales anomalías podría facilitar la generación de perturbaciones en la neurotransmisión y en las funciones corticales con la consecuente aparición de síntomas psicóticos y alteraciones de la cognición. Por otra parte, los estudios efectuados en rebanadas de cerebro de roedores con el fin de evaluar la participación de NRG1 en la neurotransmisión tanto excitatoria como inhibitoria, sugieren que las alteraciones de las vías de señalización mediadas por este factor trófico pueden afectar la regulación de la plasticidad sináptica del cerebro.

Contenido

El papel de la neuregulina 1 en el desarrollo neural, la plasticidad sináptica y la esquizofrenia	37
Interacción entre los genes relacionados con los procesos inflamatorios y la depresión	38
Avances recientes en el conocimiento de las bases biológicas de los trastornos de ansiedad	39
La hipótesis del factor neurotrófico derivado del cerebro en la depresión	40
Los antipsicóticos atípicos como opción agregada al tratamiento con estabilizadores del ánimo para la manía	41
¿Son realmente concientes nuestras decisiones?	41

Además de esta información, se sabe que muchos otros genes se han asociado al desarrollo de la esquizofrenia. Estos incluyen a los genes que codifican a la enzima catecol-o-metil-transferasa (COMT), la disbindina (DTNPI), del gen disruptivo en la esquizofrenia (DISC 1) y del receptor TIPO 3 metabotrópico de glutamato (MGLUR 3), entre otros más. Debido a que el el NRG 1 activa a varias vías intracelulares, se ha postulado que es factible que también regule la expresión de estos genes de susceptibilidad y sus funciones. También se considera que, de manera inversa, estos genes podrían regular la actividad del factor NRG1-ErbB. Es factible que las respuestas a estas inquietudes vayan surgiendo con el avance del conocimiento en este campo. No obstante, el panorama futuro no es sencillo ya que empiezan a aparecer datos que demuestran que otros factores tróficos de la misma familia como el NRG 2, NGR 3 pudieran participar como factores de riesgo para el padecimiento. Los investigadores en este campo anticipan que la identificación de los genes asociados a la esquizofrenia podrá, en un futuro próximo, facilitar el desarrollo de terapéuticas más eficaces para la enfermedad.

(Rafael López Sánchez)

Bibliografía

MEI L, XIONG WC: Neuregulin 1 in neural development, synaptic plasticity and schizophrenia. *Nature Rev Neurosc*, 9:437-452, 2008.

Interacción entre los genes relacionados con los procesos inflamatorios y la depresión

■ Se sabe desde hace tiempo que existe una comunicación bidireccional entre el sistema inmune y el cerebro. Se ha demostrado por medio de diversos estudios que las citocinas pro-inflamatorias pueden inducir una «conducta de enfermedad» en los animales de experimentación y manifestaciones depresivas en los humanos. Esta relación fue recientemente explorada por dos grupos de investigadores y sus resultados fueron publicados en sendos artículos de interés.

Investigadores de los Países Bajos utilizaron el procedimiento de reacción en cadena de la polimerasa para evaluar la expresión de genes en los monocitos de 42 pacientes bipolares, 54 hijos de pacientes bipolares (unos con síntomas afectivos y otros sin ellos), 25 adultos sanos y 70 niños sanos. En los individuos bipolares se identificó la sobre-expresión de 19 genes que están involucrados en los procesos de inflamación, de tráfico y de supervivencia celular; también se identificó en estos pacientes la sobre-expresión de la vía de la proteína-cinasa activada por mitógenos. Este patrón se encontró en 55% de los bipolares, en 85% de los hijos de padres bipolares que cursaban con síntomas afectivos, en

45% de los hijos sin síntomas afectivos, en 18% de los adultos sanos y en 19% de los niños sanos. No obstante, solo la expresión del gen de una proteína inflamatoria (la interleucina 1) resultó estar significativamente más elevada en los bipolares que en los controles sanos. Si bien el nivel de expresión genética de esta proteína en los enfermos fue el doble que en los sanos, sus niveles de ARNm resultaron seis veces más elevados. De manera interesante se encontró que el tratamiento con litio y con antipsicóticos redujo la expresión de los genes de inflamación.

En otro estudio de cohorte longitudinal y prospectivo, efectuado en Nueva Zelanda, se siguió a un grupo de 972 individuos desde su nacimiento hasta los 32 años de edad. Los investigadores determinaron la interacción entre la proteína C reactiva de alta sensibilidad (CRP), que es una medida establecida para cuantificar los procesos de inflamación, y la depresión con y sin antecedentes de maltrato infantil. Los antecedentes de maltrato infantil se definieron cuando corroboraron la existencia de al menos dos de las siguientes condiciones: rechazo materno durante los tres primeros años de vida (14% de los participantes lo tuvieron), disciplina exageradamente estricta hasta los siete o nueve años (10% de la muestra lo presentó), cambios disruptivos en las condiciones de los padres o encargados de los hijos hasta los 11 años, tales como separaciones, divorcios, muertes, etc. (presente en 6%), abuso físico (presente en 6%) o abuso sexual (presente en 14%). Globalmente, el 27% de la muestra tuvo al menos una condición de maltrato. Los sujetos que a la edad de 32 años presentaban criterios diagnósticos para un episodio depresivo mayor a lo largo del año previo (16% de la muestra total), tuvieron elevación de CRP y del factor inflamatorio (una combinación de CRP, fibrinógeno y cuenta leucocitaria). Sin embargo, cuando se controló la variable de historia de maltrato infantil esta elevación no alcanzó una diferencia significativa en cuanto a su asociación con la depresión. Los mayores niveles de elevación se encontraron en los sujetos deprimidos con historia de maltrato, mientras que en los que contaban con historia de maltrato pero no estaban deprimidos, la elevación fue moderada.

Es posible que dentro de los estados depresivos, uno de los fenómenos causales corresponda a un proceso inflamatorio que induzca el desarrollo de un estado anímico anormal. Sin embargo, esta hipótesis no está apoyada por el primer estudio en donde se demostró que los incrementos en las citocinas o en otras proteínas inflamatorias no se acompañaron de una inducción de los genes inflamatorios. Por el contrario, parecería que la tendencia a la inflamación está compensada por la inducción de otros procesos que reducen la inflamación. A la depresión se le ha asociado tanto con niveles elevados de CRP como a un riesgo mayor para la enfermedad coronaria. No obstante, las elevaciones de CRP en los deprimidos no es un fenómeno suficiente para explicar el incremento del riesgo de enfermedad coronaria. Por otra parte, los resultados del segundo estudio sugieren que sólo algunos de los deprimidos (tal vez aquellos con antecedentes de maltrato) tienen evidencia de una elevación de los procesos inflamatorios. Para algunos investigadores que han abordado

este campo, la hipótesis más coherente pudiera ser que los trastornos afectivos son condiciones que generan estados de sobreexcitación. Es muy probable que los niños maltratados sean los que se vean afectados por esta sobreexcitación debido a que sus experiencias en etapas tempranas del desarrollo impidieron que se generaran los adecuados procesos de control. Debido a que los procesos inflamatorios se encuentran muy frecuentemente asociados a estos estados, la inflamación podría entonces ser una consecuencia inespecífica, producto del estrés, que se podría presentar en otras condiciones clínicas tales como el trastorno de estrés postraumático o inclusive en las psicosis. Estos aspectos tendrán que ser evaluados en estudios futuros. Por el momento la información que nos proporcionan estos trabajos podría ser de utilidad para que los clínicos consideraran un alto riesgo de enfermedad coronaria en aquellos sujetos deprimidos, con antecedentes de abuso durante la infancia y niveles elevados de CRP.

(Patricia Zavaleta)

Bibliografía

PADMOS RC, HILLEGERS MH, KNIJFF EM, y cols.: A Discriminating messenger RNA signature for bipolar disorder formed by an aberrant expression of inflammatory genes in monocytes. *Arch Gen Psychiatry*, 65:395-407, 2008.

DANESE A, MOFFITT TE, PARIANTE CM y cols.: Elevated inflammation levels in depressed adults with a history of childhood maltreatment. *Arch Gen Psychiatry*, 65:409-415, 2008.

Avances recientes en el conocimiento de las bases biológicas de los trastornos de ansiedad

■ Las dos décadas pasadas han atestiguado un incremento del conocimiento de las causas y desarrollo de los trastornos de ansiedad. En dos artículos de reciente publicación se hace un recuento de estos aspectos. El primero de ellos realiza una revisión de los estudios que abordan los riesgos que tienen los hijos de padres con ansiedad de desarrollar tales trastornos. En el segundo, los autores analizan los aspectos más sobresalientes con respecto a las bases neurobiológicas de la ansiedad.

En cuanto a la identificación de los factores de riesgo, se han publicado trabajos que los analizan por medio de estudios longitudinales que dan información sobre el curso de las enfermedades tanto en muestras clínicas como en epidemiológicas. La mayor parte de ellos utilizan poblaciones que a su consideración tienen un riesgo elevado para el desarrollo de los distintos tipos de trastornos de ansiedad. Identificaron de manera clara la presencia de ciertos antecedentes del desarrollo como factores de riesgo. Entre estos incluyen a los trastornos de ansiedad de inicio en la infancia (particularmente la ansiedad de separación y el

trastorno de ansiedad generalizada), a la conducta de inhibición que predice el desarrollo posterior de fobias sociales, a la sensibilidad ansiosa que predice el desarrollo posterior de trastorno de pánico y a la afectividad negativa que predice el desarrollo ulterior de un buen número de trastornos psicopatológicos, entre ellos los de ansiedad. De acuerdo a su análisis, es necesario efectuar estudios que valoren el papel de los factores ambientales en el desarrollo de estos padecimientos. Entre ellos se incluyen las conductas de los padres, la influencia de la conducta de los individuos de la misma edad, los factores estresantes de la vida y los estresores perinatales. Finalmente postulan que para que estos enfoques arrojen resultados confiables se requiere que se identifique a los sujetos desde edades tempranas de la vida y se les de seguimiento prospectivo hasta la edad adulta, que se evalúe el traslape que se genera entre los múltiples constructos temperamentales, que se otorgue prioridad a las medidas de evaluación del temperamento y de la interacción padres-hijos, y que se tome en cuenta de manera particular la psicopatología de los padres. Los autores mencionan la necesidad de interpretar adecuadamente otros elementos asociados de la ansiedad, como por ejemplo los correlatos neurofuncionales, los rasgos de cognición y otros aspectos relacionados con la regulación de las emociones, todos ellos considerados como precursores potenciales. Como último comentario proponen la necesidad de valorar el efecto de las intervenciones terapéuticas sobre el curso natural y longitudinal de los trastornos de ansiedad.

El segundo artículo se ocupa en analizar las nuevas direcciones que han seguido las investigaciones neurobiológicas de la ansiedad y sus repercusiones en el desarrollo de nuevos fármacos para su tratamiento. Tanto la investigación neuroanatómica como la neuroimagenológica se han dirigido a determinar el papel de la amígdala en estos trastornos. De manera particular se han estudiado las conexiones recíprocas entre esta estructura y la corteza prefrontal. Recientemente el interés se ha centrado en conocer las alteraciones de los procesos interoceptivos que se han identificado en la ínsula. Para los autores es claro que los trastornos de ansiedad se caracterizan por la presencia de alteraciones en múltiples sistemas neuroquímicos del cerebro, lo cual indica que es factible desarrollar nuevas opciones farmacológicas cuyo blanco terapéutico sean los sistemas que hasta ahora no se han abordado. Un ejemplo de esto son los niveles elevados del factor liberador de corticotropina que se han identificado en un cierto subgrupo de sujetos con ansiedad. Es factible, por lo tanto, que el uso de antagonistas del receptor de este factor podría generar efectos ansiolíticos. Otro campo que se ha explorado con posibles probabilidades terapéuticas, es el de las hormonas relacionadas con el estrés que tienen efectos de activación de las funciones de la memoria. Tal es el caso de los glucocorticoides y de su relación con la neurotransmisión adrenérgica; las intervenciones farmacológicas en estas áreas podrían reducir los efectos de la ansiedad generada por factores traumáticos. Otro sistema de neurotransmisión poco valorado ha sido el glutamatérgico, a pesar de que algunos preclínicos, de imágenes y clínicos

preliminares apuntan a que tiene una importante participación. Los agonistas de los receptores glutamatérgicos como la D-cicloserina empiezan a surgir como terapias potenciales para la ansiedad y como facilitadores de la extinción del miedo en combinación con las terapias conductuales. Finalmente, otro campo con futuro terapéutico sería el de los neuropéptidos. La sustancia P, el neuropéptido Y, la oxitocina y la orexina han sido implicados en la fisiopatología de la ansiedad. Tanto los análogos de neuropéptidos como sus antagonistas han mostrado grandes posibilidades de tener efectos ansiolíticos ya sea en estudios preclínicos o en las fases iniciales de estudios clínicos. Los autores concluyen que el futuro del tratamiento de los trastornos de ansiedad es optimista y que posiblemente en el curso de los próximos años se agreguen nuevas opciones que complementen y mejoren la efectividad de las benzodiazepinas y de otros fármacos ansiolíticos actuales.

(Gabriela Villarreal Valdés)

Bibliografía

HIRSHFELD-BECKER DR, JAMIE A, MICCO JA, NICOLE A y cols.: High risk studies and developmental antecedents of anxiety disorders. *Am J Med Gen*, 148C:99-117, 2008.
MATHEW SJ, PRICE RB, CHARNEY DS: Recent advances in the neurobiology of anxiety disorders: Implications for novel therapeutics. *Am J Med Gen*, 148C:89-98, 2008.

La hipótesis del factor neurotrófico derivado del cerebro en la depresión

■ Durante los últimos cincuenta años la etiología biológica de la depresión ha sido explicada por medio de la teoría monoaminérgica que postula la existencia una deficiencia cuantitativa y funcional en los sistemas de neurotransmisión cerebral de la serotonina, la noradrenalina y probablemente la dopamina. Sin embargo, el efecto terapéutico limitado de los antidepresivos que reactivan a estos neurotransmisores así como el periodo de latencia entre el inicio de los tratamientos y la aparición de la respuesta clínica, han motivado la búsqueda de otros mecanismos alternos para explicarla. En los años recientes se ha postulado la teoría de de desregulación neural, la cual propone la participación de los factores de crecimiento neural en la fisiopatología de la depresión. Entre estos factores, el factor neurotrófico derivado del cerebro (FNDC) ha tenido un papel central debido a sus funciones en la regulación de la estructura y la plasticidad de las neuronas en el cerebro adulto, por medio de la inducción de su crecimiento y proliferación. De acuerdo a esta teoría, en la depresión se genera una deficiencia del FNDC, cuya restauración representa un mecanismo básico en el efecto antidepresivo. Estos datos han motivado el interés por desarrollar fármacos que modulen a este factor y que por lo tanto tengan

efectos antidepresivos. No obstante, el problema ha sido que tanto la investigación preclínica como la clínica parecen indicar que la participación del FNDC en la depresión es sólo válida cuando se localiza en el hipocampo. De hecho, cuando se estudia su mecanismo en las estructuras mesolímbicas no solo no se corrobora esta teoría sino que se contradice. Esto ha llevado a la necesidad de revalorarla.

La teoría original de la participación del FNDC en la depresión se originó por las observaciones de que tanto el estrés agudo como el crónico reducen los niveles endógenos de esta neurotrofina, y el resultado final es una atrofia de las células del hipocampo, una de las regiones cerebrales involucradas en el control de las emociones. Estos efectos están probablemente relacionados con los mecanismos de neurogénesis. Desde hace tiempo se ha documentado que las zonas subgranular y subventricular del giro dentado están sometidas a un constante proceso de neurogénesis, lo que permite mantener su función en el control afectivo. El FNDC promueve la supervivencia de las neuronas al unirse al receptor B de la tirosinasa de las neuronas (TrkB). En los estudios preclínicos las manipulaciones que reducen la actividad del FNDC inducen en animales de experimentación manifestaciones conductuales de tipo depresivo. Al analizar el tejido del hipocampo en estos animales se ha demostrado una reducción del ARN mensajero de la neurotrofina. Por otra parte, la infusión de FNDC en el mesencéfalo y los ventrículos laterales tiene un claro efecto antidepresivo. También se ha demostrado que la administración crónica de varios antidepresivos induce un aumento en las concentraciones del factor. Con respecto a los datos clínicos, se ha encontrado en estudios *postmortem* de suicidas que en el tejido del hipocampo existe una reducción de las concentraciones del factor, y otros trabajos han mostrado que los niveles séricos del FNDC en los deprimidos están anormalmente reducidos, incrementándose con los tratamientos timoanalépticos.

Esta evidencia ha sido confrontada por otros estudios que muestran, a su vez, que los tratamientos antidepresivos no generan modificaciones en las concentraciones del factor. Por otra parte, también se ha encontrado que en algunos modelos animales de depresión el incremento de los niveles de FNDC favorece el desarrollo de conductas depresivas. La inconsistencia de la teoría ha sido abordada también por medio de estudios genéticos. Los procedimientos de eliminación (*knock-out*) del gen que codifica al factor tienen que ser parciales, ya que su eliminación total lleva a la muerte neuronal y a la pérdida de los individuos. La mayoría de los trabajos efectuados con ratones heterocigotos para el factor han sido insuficientes para demostrar que una reducción del FNDC se relaciona con manifestaciones de tipo depresivo. Otro procedimiento alternativo ha sido el estudio de asociación entre variantes en los genes codificadores y la conducta efectuados en poblaciones humanas. Entre estos estudios, el más prominente ha sido el que evaluó la presencia de un polimorfismo de nucleótido único en el pro-dominio 5' del FNDC que resulta en una sustitución de valina por metionina en el codón 66 (Val66Met). Los autores demostraron que en los portadores de este polimorfismo específico el alelo Val se asoció a rasgos de neuroti-

cismo, sugiriendo una relación entre este polimorfismo del factor y la depresión. También postularon, de acuerdo a sus hallazgos, que la presencia del alelo Met genera un efecto protector en contra de la depresión.

Lo anterior confirma que la evidencia de la participación del FNDC en la depresión es aun inconsistente. Por una parte, el decremento en sus concentraciones se asocia a estados depresivos mientras que los antidepresivos generan su incremento. Por otra, los modelos genéticos no han sido suficientes para demostrar que la reducción del factor se relacione con la depresión. Para explicar esta controversia se ha sugerido que el FNDC actúa como una «herramienta crítica» que modularía la actividad dependiente de la plasticidad neuronal dentro de la red de procesamientos emocionales, cuya integridad pudiese estar comprometida en la depresión. La función fisiológica y la extensión de su modulación determinarían la magnitud y la dirección del efecto del FNDC sobre los estados anímicos. A pesar de todo se continúa considerando que este sistema pueda representar un blanco válido para futuras intervenciones farmacológicas.

(Mónica del Río Cabrero)

Bibliografía

GROVES JO: Is it time to reassess the BDNF hypothesis of depression? *Mol Psychiatry*, 12:1079-1088, 2007.

Los antipsicóticos atípicos como opción agregada al tratamiento con estabilizadores del ánimo para la manía

■ Los episodios de manía del trastorno bipolar pueden ser graves, afectar el funcionamiento psicosocial del paciente y en ocasiones requieren de hospitalización. El objetivo fundamental del tratamiento es reducir y eventualmente eliminar los síntomas de agitación, agresividad y psicosis. Desde hace ya algún tiempo los antipsicóticos atípicos han sido utilizados como tratamiento agregado a los estabilizadores del ánimo para el control de las fases maníacas de la enfermedad. De manera particular, la quetiapina ha demostrado ser eficaz, en combinación con ellos, para reducir los síntomas de la manía. Este trabajo corrobora su eficacia por medio de un ensayo clínico controlado con placebo, en el que se utilizó este antipsicótico. De igual manera los autores se propusieron identificar los factores responsables de la ineficacia de la quetiapina agregada a los estabilizadores, al comparar ambos fármacos cuando estos se administraron de manera individual. Participó un total de 44 centros en nueve países, incluyendo en la muestra a pacientes hospitalizados con trastorno bipolar tipo I en fase de manía y que hu-

bieran recibido litio o valproato durante al menos 7 días a lo largo del mes previo al ingreso al estudio. La severidad de los cuadros y el efecto de los episodios sobre el nivel funcional de los sujetos se determinaron por medio de las puntuaciones de la escala de Young para manía (YMRS) y de la escala de Impresión Clínica Global. El grupo de pacientes que recibió quetiapina (n = 106) y el que recibió placebo (n = 105) fueron muy similares para los fines de la comparación. Del primer grupo, 82.7% recibió litio y 17.3% valproato, mientras que del segundo la relación respectiva fue 83.3% y 16.7%. La dosis promedio de quetiapina usada en el estudio fue de 455 mg/día y 73.3% de todos los sujetos recibió una dosis del antipsicótico superior a los 400 mg/día. No se presentaron diferencias entre los grupos en cuanto a las concentraciones plasmáticas de litio y de valproato.

Con respecto a la eficacia, el grupo de quetiapina presentó una reducción promedio de la calificación de la escala YMRS de 15.2 puntos al final del día 21 de tratamiento. Esta reducción fue 2 puntos mayor a la lograda por el grupo que recibió placebo, con lo cual no se obtuvo una diferencia significativa desde el punto de vista estadístico. Las diferencias al terminar 42 días de tratamiento tampoco fueron significativas. Sin embargo, las medidas secundarias de eficacia mostraron superioridad de la combinación quetiapina/litio o valproato, sobre la combinación de los estabilizadores con placebo al término del seguimiento. Finalmente, la combinación de estabilizadores con quetiapina no mostró generar efectos de intolerancia o síntomas secundarios indeseables.

Los autores discuten ampliamente sus resultados. Consideran que es difícil demostrar la superioridad de una intervención terapéutica cuando se agrega a un tratamiento previo que cuando se inicia como monoterapia. Es probable que el poder observar una diferencia sustentable dependa del mayor número de sujetos incluidos en la muestra. Es necesario también considerar que en este estudio las diferencias posibles pudieron haberse reducido debido a la tasa elevada de respuesta a los estabilizadores usados como monoterapia. Es indudable que para poder evaluar el beneficio de adicionar un antipsicótico a un tratamiento con estabilizadores previamente establecido, se requerirá de estudios con otro tipo de diseños metodológicos.

(Margarita Horta Carrillo)

Bibliografía

YATHAM LM, VIETAE, YOUNG AH y cols.: A double-blind, randomized, placebo controlled trial of quetiapine as an add-on treatment to lithium or divalproex for the treatment of bipolar mania. *Int Clin Psychopharmacol*, 22:212-220, 2007.

¿Son realmente concientes nuestras decisiones?

■ El modelo de la vida mental elaborado por Freud como la interacción del conciente, el preconciente y el incon-

ciente, estaba basada en un modelo muy rudimentario del Sistema Nervioso. No obstante, un siglo después diversos investigadores, utilizando la resonancia magnética funcional (RMf) para generar imágenes del cerebro en actividad, han corroborado el concepto de que el inconsciente tiene una influencia constante sobre el consciente. Varios trabajos de investigación previos al que aquí se reseña habían identificado la existencia de un periodo de latencia de unos cuantos cientos de milisegundos de duración, entre el inicio de la actividad eléctrica en el área motora suplementaria (que es la que prepara la acción motora) y la decisión consciente del sujeto para llevar a cabo cualquier tipo de acción. Basándose en estos datos, un estudio reciente diseñó un modelo de comprobación de este fenómeno. Se seleccionaron 14 voluntarios y se les dieron instrucciones de observar una pantalla de computadora en la que aparecían secuencial y momentáneamente una serie de letras. Posteriormente a la aparición de cada una de ellas, los sujetos apretaban un botón decidiendo libremente si lo hacían con la mano derecha o con la izquierda. Inmediatamente después aparecía una pantalla en la que tenían que indicar la letra que vieron cuando tomaron la decisión de apretar el botón. Esto identificaba el tiempo de decisión. El tiempo promedio entre cada una de las tareas fue de 22 segundos con el objeto de permitir que la decisión previa desapareciera antes de tomar la siguiente. En general, los participantes identificaron los tiempos de decisión como de un segundo antes de apretar el botón. Sin embargo, los resultados de la RMf demostraron la presencia de actividad en la corteza fronto-polar y en la corteza precuneo/parietal del lado relevante, 7 a 10 segundos antes de que los participantes estuvieran conscientes de haber tomado su decisión. Aparentemente, las regiones cerebrales involucradas en la determinación de apretar el botón y aquellas que determinaron cuál mano y cuándo, se activaron antes de que el sujeto tuviera conciencia de haber tomado la decisión. Los autores consideran que la región anatómica del precuneo almacena esta información hasta que alcanza el nivel de conciencia.

Este es un trabajo experimental que demuestra que fisiológicamente una simple decisión motora se efectúa antes de tener conciencia de ello. Esto significa que el proceso consciente no es otra cosa que el resultado de un rápido procesamiento de la información que se da previo a que

surja en el conocimiento mental del sujeto; no obstante, el individuo la identifica como una decisión aparentemente espontánea. De acuerdo a las teorías de Freud, el material preconciente se encuentra potencialmente accesible pero fuera del nivel consciente para evitar su distracción o bien para no generar estados conscientes de ansiedad. Este modelo de análisis de las funciones del cerebro pareciera corroborar el concepto freudiano al identificar que el procesamiento de la información preconciente es un precursor necesario de muchas de las decisiones conscientes de los individuos. Se considera que mientras más compleja sea la decisión más material preconciente está involucrada en ella. Este tipo de hallazgos y estas líneas de investigación de las neurociencias ponen en evidencia la necesidad de estudiar en forma integral el complejo funcionamiento de la vida mental y su relación con sus sustratos cerebrales. Desde luego que estos datos son sólo el principio del conocimiento de un fenómeno mucho más complejo.

(Carlos Berlanga)

Bibliografía

SOON CS, BRASS M, HEINZE HJ y cols: Unconscious determinants of free decisions in the human brain. *Nat Neurosci*, 11:543-545, 2008.

Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente

Fundador
Dr. Ramón de la Fuente.

Editor de la publicación
Dr. Gerhard Heinze.

Jefe del Departamento de Publicaciones
Dr. Héctor Pérez-Rincón.

Dirección: Calz. México-Xochimilco 101, San Lorenzo Huipulco
Deleg. Tlalpan, 14370 México, D.F.

Departamento de Publicaciones:

Norma Vollrath, Mario Aranda Marqués, Elizabeth Cisneros

