

Premio Nobel en Fisiología o Medicina

**ERIC R. KANDEL**

# LA NUEVA BIOLOGÍA DE LA MENTE

QUÉ NOS DICEN LOS TRASTORNOS CEREBRALES  
SOBRE NOSOTROS MISMOS

«[Eric Kandel] es uno de los  
neurocientíficos más  
prominentes del mundo.»  
*The New York Review of Books*

**PAIDÓS**

## Índice

Portada	
Sinopsis	
Portadilla	
Dedicatoria	
Cita	
Introducción	
1. Lo que los trastornos cerebrales nos dicen acerca de nosotros mismos	
2. Nuestra naturaleza intensamente social: el espectro autista	
3. Las emociones y la integridad del yo: la depresión y el trastorno bipolar	
4. La capacidad de adoptar decisiones: la esquizofrenia	
5. La memoria o el almacén del yo: la demencia	
6. La creatividad innata: los trastornos cerebrales y el arte	
7. La motricidad: el párkinson y la enfermedad de Huntington	
8. La interacción de las emociones conscientes e inconscientes: la ansiedad, el estrés...	
9. El principio de placer y la libertad de elección: las adicciones	
10. La diferenciación sexual del cerebro y la identidad de género	
11. La conciencia: el gran misterio sin resolver del cerebro	
Conclusión: volver al punto de partida	
Agradecimientos	
Agradecimientos por los permisos	
Créditos de las ilustraciones	
Láminas	
Notas	
Créditos	

**Gracias por adquirir este eBook**

Visita [Planetadelibros.com](http://Planetadelibros.com) y descubre  
una  
nueva forma de disfrutar de la lectura

---

**¡Regístrate y accede a contenidos  
exclusivos!**

Primeros capítulos  
Fragmentos de próximas publicaciones  
Clubs de lectura con los autores  
Concursos, sorteos y promociones  
Participa en presentaciones de libros

**PlanetadeLibros**

---

Comparte tu opinión en la ficha del libro  
y en nuestras redes sociales:



**Explora**

**Descubre**

**Comparte**

## SINOPSIS

Los trastornos neurológicos y psiquiátricos han sido considerados como algo completamente distinto dependiendo de si parecen afectar el cerebro o la mente. Sin embargo, lo cierto es que el cerebro y la mente son inseparables. Ambos tipos de trastornos pueden afectar todos los aspectos de la función cerebral: desde la percepción, la acción, la memoria y la emoción hasta la empatía, la interacción social, la atención y la conciencia.

Sobre la base de su pionera investigación, Eric R. Kandel ilustra cómo los innovadores estudios sobre trastornos cerebrales pueden profundizar nuestra comprensión del pensamiento, los sentimientos, el comportamiento, la memoria y la creatividad, y quizás en el futuro transformarán la atención médica y conducirán al desarrollo de una teoría unificada de la mente.

**ERIC R. KANDEL**

# **LA NUEVA BIOLOGÍA DE LA MENTE**

Qué nos dicen los trastornos  
cerebrales sobre nosotros mismos

Traducción de Fernando Borrajo Castanedo

**PAIDÓS Contextos**

*Para Denise, mi compañera inseparable,  
mí crítica más exigente y mi continua  
fuente de inspiración.*

La mente es como un iceberg: flota, dejando una séptima parte de su volumen por encima del agua.

SIGMUND FREUD

## INTRODUCCIÓN

He pasado toda mi vida laboral intentando comprender el funcionamiento interno del cerebro y las causas del comportamiento humano. Cuando era un chaval, tras huir de la Viena recién ocupada por Hitler, me preocupaba uno de los grandes misterios de la existencia humana: ¿cómo es posible que una de las sociedades más cultas y avanzadas del mundo dirija sus esfuerzos con tanta facilidad hacia el mal? ¿Cómo toman decisiones las personas cuando se enfrentan a un dilema moral? ¿La destreza de la interacción humana es capaz de recomponer el yo fragmentado? Me hice psiquiatra con la esperanza de comprender y resolver esos difíciles problemas.

Sin embargo, cuando empecé a percibir lo escurridizos que eran los problemas de la mente, me hice una serie de preguntas que solo la investigación científica podía responder de forma más concluyente. Me centré en pequeños grupos de neuronas de un animal muy simple, y al final descubrí algunos procesos presentes en las formas elementales de la memoria y del aprendizaje. Si bien he disfrutado mucho con mi trabajo, que ha merecido el reconocimiento de otros investigadores, sé que mis hallazgos no son sino un pequeño avance en el propósito de comprender la entidad más compleja del universo: la mente humana.

Ese afán ha movido a filósofos, médicos y poetas desde los albores de la humanidad. En la entrada del templo de Apolo, en Delfos, estaba grabada la máxima: «Conócete a ti mismo». Desde que Sócrates y Platón reflexionaron sobre la naturaleza de la mente humana, grandes pensadores de todas las épocas han intentado comprender los pensamientos, sentimientos, conductas, recuerdos y facultades creadoras que nos convierten en lo que somos. Para las generaciones más antiguas, esa búsqueda se limitaba al ámbito intelectual de la filosofía, representado por el célebre aforismo cartesiano: «Pienso, luego existo». Descartes se guiaba por la idea de que la mente está separada del cuerpo y funciona con independencia de él.<sup>1</sup>

Uno de los grandes progresos de la era moderna fue la constatación de que Descartes se equivocaba por completo, pues, en realidad, «existo, luego pienso». Esa inversión de los términos se produjo a finales del siglo xx, cuando una escuela filosófica cautivada por la mente, una escuela encabezada por pensadores de la talla de John Searle y Patricia Churchland, se interesó por la psicología cognitiva,<sup>2</sup> la ciencia de la mente, y posteriormente por la neurociencia, esto es, la ciencia del cerebro. El resultado fue un nuevo enfoque biológico de la mente. Este estudio científico sin precedentes se basa en el principio de que la mente es una serie de procesos desarrollados por el cerebro, un mecanismo computacional, extraordinariamente complejo, que construye nuestra percepción del mundo exterior, genera nuestra experiencia interior y dirige nuestras acciones.

La nueva biología de la mente es el último paso de la progresión intelectual que comenzó en 1859 con las reflexiones darwinianas sobre la evolución de nuestra forma corporal. En *El origen de las especies*, Darwin introdujo la idea de que no somos animales únicos, creados por un Dios todopoderoso, sino que, por el contrario, somos criaturas biológicas que han evolucionado a partir de antepasados animales más simples y que comparten con ellos una combinación de comportamiento instintivo y aprendido. Darwin desarrolló esa idea en *La expresión de las emociones en el hombre y en los animales*,<sup>3</sup> libro en el que presentó una visión aún más profunda y radical: que nuestros procesos mentales evolucionaron a partir de antepasados animales de manera muy similar a como se desarrollaron nuestros rasgos morfológicos. Es decir, que la mente no es etérea y tiene una explicación física.

Los neurólogos, yo incluido, pronto se percataron de que, si los animales simples sienten emociones similares a las nuestras, tales como el miedo y la ansiedad, en respuesta a las amenazas físicas o sociales, nosotros deberíamos ser capaces de estudiar algunos aspectos de nuestras propias emociones en ellos. Mediante el estudio de modelos orgánicos se observó que, como había intuido Darwin, hasta los procesos cognitivos, incluidas las formas primitivas de conciencia, evolucionaron a partir de nuestros antepasados animales.

El hecho de compartir aspectos de nuestros procesos mentales con animales más simples y por tanto poder estudiar el funcionamiento de la mente a escala rudimentaria es una gran suerte, pues el cerebro humano es extraordinariamente complejo. Esa complejidad es más evidente —y más misteriosa— cuando tomamos conciencia del yo.

La conciencia de uno mismo nos lleva a preguntarnos quiénes somos y por qué existimos. Las miles de mitologías de la creación —las historias que cada sociedad cuenta sobre sus orígenes— surgieron de esa necesidad de explicar el universo y el lugar que ocupamos en él. La búsqueda de respuestas a esas preguntas existenciales forma parte importante de aquello que nos define como seres humanos. Y la búsqueda de respuestas a por qué las enrevesadas interacciones neuronales dan lugar a la conciencia, al conocimiento que el ser humano tiene de sí mismo, es el gran misterio sin resolver de la neurología.

¿Cómo surge la naturaleza humana a partir de la materia física del cerebro? El cerebro toma conciencia de sí mismo y realiza cálculos computacionales verdaderamente rápidos y exactos porque sus 86.000 millones de células nerviosas —las neuronas— se comunican entre sí por medio de conexiones muy precisas. Durante el curso de mi carrera profesional, hemos podido observar en un simple invertebrado marino, la *Aplysia*, que la experiencia modifica esas conexiones, llamadas sinapsis. Esa capacidad de alteración es lo que nos permite aprender cosas y adaptarnos a los cambios ambientales. Pero las lesiones y las enfermedades también modifican las conexiones neuronales; además, algunas conexiones no llegan a formarse bien durante su desarrollo, o incluso no llegan a formarse en absoluto. Tales casos originan trastornos en el cerebro.

En la actualidad, como nunca antes había sucedido, el estudio de los trastornos cerebrales nos permite descubrir nuevos aspectos del funcionamiento habitual del cerebro. Lo que aprendemos acerca del autismo, la esquizofrenia, la depresión y el alzhéimer, por ejemplo, nos ayuda a comprender los circuitos neuronales que intervienen en las interacciones sociales, los pensamientos, los sentimientos, la conducta, la memoria y la creatividad, de igual modo que los estudios sobre esos circuitos neuronales nos ayudan a entender los trastornos del cerebro. En sentido más amplio, así

como los componentes de un ordenador revelan su verdadera función cuando se estropean, así también las funciones de los circuitos neuronales resultan dolorosamente obvias cuando se deterioran o no llegan a formarse de manera adecuada.

*La nueva biología de la mente: qué nos dicen los trastornos cerebrales sobre nosotros mismos*, explora por qué se malogran los procesos cerebrales que dan origen a la mente, causando terribles enfermedades que angustian a la humanidad: autismo, depresión, trastorno bipolar, esquizofrenia, alzhéimer, párkinson y estrés postraumático. El libro explica que el aprendizaje de los procesos irregulares resulta esencial para la comprensión del funcionamiento normal del cerebro, así como para el hallazgo de nuevos tratamientos. También nos enseña que es posible entender mejor la actividad cerebral examinando la variaciones normales de las funciones encefálicas, como la capacidad de determinar, durante su desarrollo, el sexo y la orientación sexual. Por último, este libro muestra en qué medida el estudio biológico de la mente está empezando a descifrar los misterios de la creatividad y la conciencia. Observamos, en concreto, notables ejemplos de creatividad en personas con esquizofrenia y trastorno bipolar, y descubrimos que su creatividad proviene de las conexiones entre el cerebro, la mente y el comportamiento. Las investigaciones modernas sobre la conciencia y sus trastornos sugieren que esta no es una sola función uniforme del cerebro; antes bien, se trata de diferentes estados de ánimo en contextos diversos. Por otra parte, como descubrieron científicos anteriores y como puso de relieve Sigmund Freud, los procesos mentales inconscientes dirigen la percepción consciente, el pensamiento y las acciones.

En sentido más amplio, el estudio biológico de la mente es más que una investigación científica con la intención de ampliar nuestro conocimiento del cerebro y descubrir nuevas terapias para aquellas personas que padecen trastornos cerebrales. Los progresos realizados en el campo de la biología mental nos brindan la posibilidad de un nuevo humanismo, un humanismo que combine las ciencias —que se ocupan del mundo natural— con las humanidades —que tratan del significado de la experiencia humana—. Este nuevo humanismo científico, basado en gran medida en la percepción biológica de las diferencias que caracterizan la función cerebral, cambiará

considerablemente la manera de vernos a nosotros mismos y de ver a los demás. Cada uno de nosotros ya *se siente* único, gracias a la conciencia del yo, pero tendremos una auténtica confirmación biológica de nuestra individualidad. Esa constatación, a su vez, nos permitirá comprender de otra manera la naturaleza humana, y conocer y apreciar mejor tanto la humanidad individual como la compartida.

**Lo que los trastornos cerebrales nos dicen acerca de nosotros mismos**

El mayor reto de la ciencia consiste en comprender cómo surgen los misterios de la naturaleza humana —tal cual se reflejan en nuestra experiencia individual del mundo— a partir de la materia física del cerebro. Las señales codificadas que emiten los miles de millones de células nerviosas con que contamos, ¿de qué modo generan la conciencia, el amor, el lenguaje y el arte? ¿Cómo es posible que una complejísima red de conexiones dé lugar al sentimiento de identidad, a un yo que se desarrolla con el crecimiento, pero se mantiene considerablemente estable a lo largo de las experiencias vitales? Esos misterios del yo han preocupado a los filósofos durante siglos.

Una forma de resolver esos misterios es replanteando la pregunta: ¿qué le ocurre al sentimiento de identidad cuando el cerebro no funciona adecuadamente, cuando está aquejado por traumas y enfermedades? Los médicos han descrito la consiguiente fragmentación o pérdida de identidad, y los poetas se han lamentado de ella. Desde hace relativamente poco tiempo, los neurólogos estudian por qué se desequilibra el yo cuando el cerebro recibe un ataque. Un ejemplo famoso es el de Phineas Gage, aquel ferroviario cuya personalidad cambió radicalmente después de que una barra de hierro le atravesara el lóbulo central. Quienes lo conocían antes del accidente se limitaban a decir: «Gage ya no es el mismo».

Ese enfoque implica la existencia de un conjunto «normal» de comportamientos, tanto para una persona como para la sociedad en general. La línea divisoria que separa lo «normal» de lo «anormal» ha sido trazada en distintos lugares y en distintas sociedades a lo largo de la historia. A las

personas con anomalías mentales se las consideraba en ocasiones como «superdotadas» o «santas», pero lo más frecuente era que se las tratase como «raras» o «poseídas», estigmatizándolas y sometiéndolas a terribles crueldades. La psiquiatría moderna ha intentado describir y catalogar los trastornos mentales, pero cuando diversos comportamientos cruzan la línea que separa lo normal de lo insólito, se observa que esa linde es borrosa y cambiante.

Todos esos cambios de comportamiento, desde los que se consideran normales hasta los que se califican de anormales, se deben a variaciones individuales en el cerebro. De hecho, todas las actividades que hacemos, todos los sentimientos y pensamientos que nos dan esa sensación de individualidad, emanan del cerebro. Cuando saboreamos un melocotón, o tomamos una decisión difícil, o nos sentimos tristes, o nos emocionamos al ver un cuadro, en realidad dependemos por completo de la maquinaria biológica del cerebro. El cerebro nos convierte en lo que somos.

Probablemente estás seguro de que experimentas el mundo tal y como es; estás convencido de que el melocotón que ves, hueles y saboreas es exactamente como tú lo percibes. Crees que los sentidos te dan una información precisa y que, por tanto, la percepción y las acciones se basan en una realidad objetiva. Pero eso es cierto solo en parte. Los sentidos te proporcionan la información que necesitas para actuar, pero no le muestran al cerebro una realidad objetiva; antes bien, le dan la información necesaria para «construir» la realidad.

Cada sensación proviene de un sistema cerebral distinto, y cada sistema está programado para detectar e interpretar un aspecto concreto del mundo exterior. Las células —diseñadas para captar el sonido más bajo, el roce o movimiento más débil— reúnen información procedente de cada uno de los sentidos para que esa información sea trasladada por un camino específico hasta llegar a una zona del cerebro especializada en ese sentido particular. El cerebro analiza entonces las sensaciones, utilizando emociones y recuerdos del pasado para construir una representación interna del mundo exterior. Esa realidad que se engendra a sí misma —de manera en parte inconsciente, en parte consciente— dirige el pensamiento y la conducta.

Habitualmente, nuestra representación interna del mundo se solapa en gran medida con la de otras personas, porque el cerebro de nuestros semejantes funciona de la misma manera que el nuestro, esto es, los mismos circuitos neuronales están detrás de los mismos procesos mentales en el cerebro de todas las personas. Tomemos, por ejemplo, el lenguaje: los circuitos neuronales encargados de la expresión del lenguaje están localizados en una zona del cerebro, mientras que los circuitos responsables de su comprensión están situados en otra. Si, durante su desarrollo, esos circuitos no se forman de manera normal, o si han sido interrumpidos, los procesos mentales del lenguaje se deterioran y nosotros empezamos a contemplar el mundo de otra manera, y a actuar de modo distinto.

Las alteraciones de la función mental son a la vez trágicas e inquietantes, como nos dirá cualquiera que haya presenciado un ataque de epilepsia o haya visto la angustia que produce una depresión grave. Los efectos de las afecciones mentales agudas son devastadoras para las personas y sus familias, y el sufrimiento general que se deriva de esas enfermedades es inmenso. Pero algunas alteraciones de la típica circuitería cerebral benefician y consolidan la individualidad de la persona. De hecho, una sorprendente cantidad de personas que padecen lo que nos parece un trastorno preferirían no suprimir ese aspecto de su personalidad. La conciencia de sí mismo llega a ser tan intensa que nos cuesta renunciar incluso a aquellas circunstancias que nos hacen sufrir. El tratamiento de esas enfermedades pone en peligro con demasiada frecuencia el sentido de identidad. La medicación anula en ocasiones la voluntad, la atención y el pensamiento.

Los trastornos cerebrales ofrecen la oportunidad de conocer el funcionamiento de los cerebros sanos. Cuanto más aprenden los médicos y científicos acerca de los trastornos cerebrales —observando a los pacientes y profundizando en las investigaciones genéticas y neurocientíficas—, tanto mejor comprenden cómo funciona la mente cuando todos los circuitos cerebrales están en condiciones, y tantas más probabilidades tienen de desarrollar tratamientos eficaces cuando alguno de esos circuitos falla. Cuanto más sepamos sobre las mentes anómalas, tantas más probabilidades

tendremos, como personas y como sociedad, de comprender, empatizando con ellas, a las personas que piensan de otro modo, y tanto menos probable será que las estigmaticemos o las rechacemos.

#### PIONEROS DE LA NEUROLOGÍA Y LA PSIQUIATRÍA

Hasta aproximadamente 1800, solo se consideraban trastornos médicos aquellos que eran consecuencia de un daño cerebral visible, como reflejaban las autopsias; esos trastornos recibían el nombre de *neurológicos*. Las alteraciones del pensamiento, de los sentimientos y del estado de ánimo, así como la drogadicción, no parecían estar relacionadas con ningún daño cerebral y, por consiguiente, se las conceptuaba como defectos del carácter moral de la persona. Los tratamientos para esos «retrasados» tenían por objeto «espabilarlos» aislándolos en manicomios, encadenándolos a las paredes y sometidos a privaciones e incluso torturas. No es de extrañar que ese enfoque resultara inútil desde el punto de vista médico, y destructivo desde la perspectiva psicológica.

En 1790, el médico francés Philippe Pinel creó la disciplina que ahora denominamos *psiquiatría*. Pinel insistía en que los trastornos psiquiátricos no son perturbaciones mentales, sino enfermedades clínicas, y en que la psiquiatría debería considerarse una rama de la medicina. En la Salpêtrière, el mayor hospital psiquiátrico de París, Pinel liberó a los pacientes de las cadenas e introdujo principios humanitarios, de orientación psicológica, que son los precursores de la psicoterapia actual.

Pinel argumentaba que los trastornos psiquiátricos afectan a personas que tienen una predisposición hereditaria y que están sometidas a demasiado estrés psicológico o social. Esa opinión se aproxima considerablemente a los criterios que usamos hoy en día para definir las enfermedades mentales.

Aunque las ideas de Pinel ejercieron una notable influencia moral en el campo de la psiquiatría, y humanizaron el trato que se daba a los pacientes, no se hicieron más progresos en el conocimiento de los trastornos psiquiátricos hasta comienzos del siglo XX, cuando el gran psiquiatra alemán

Emil Kraepelin fundó la psiquiatría científica moderna. La influencia de Kraepelin es inestimable, y referiré su historia en este libro a medida que narro la historia de la neurología y la psiquiatría.

Kraepelin era contemporáneo de Sigmund Freud, pero mientras que Freud pensaba que las enfermedades mentales, aunque residían en el cerebro, se adquieren por medio de la experiencia —a menudo algún suceso traumático durante la primera infancia—, Kraepelin defendía una tesis muy diferente: creía que todas las enfermedades mentales tienen un origen biológico, una base genética. Por consiguiente, argumentaba, las enfermedades psiquiátricas se distinguían entre sí igual que otras dolencias médicas: observando sus manifestaciones iniciales, su evolución clínica con el paso del tiempo y sus consecuencias a largo plazo. Esa creencia le permitió establecer un nuevo sistema para la clasificación de las enfermedades mentales, sistema que se sigue utilizando hoy en día.

Para adoptar una perspectiva biológica de las enfermedades mentales, Kraepelin se inspiró en Paul Broca y Carl Wernicke, los dos primeros médicos que explicaron la posibilidad de entendernos mejor a nosotros mismos estudiando los trastornos del cerebro. Broca y Wernicke descubrieron que ciertos trastornos neurológicos tienen su origen en zonas específicas del cerebro. Sus progresos permitieron comprender que las funciones mentales propias del comportamiento normal también se localizan en zonas o grupos de zonas del cerebro, estableciendo así las bases de la neurología moderna.

A principios de la década de 1860, Broca se dio cuenta de que uno de sus pacientes, un hombre llamado Leborgne, que padecía sífilis, tenía un curioso trastorno del habla. Leborgne comprendía perfectamente el lenguaje, pero era incapaz de hacerse entender. Asimilaba lo que le decían, como atestigua su capacidad para seguir instrucciones al pie de la letra, pero, cuando intentaba hablar, solo emitía ruidos ininteligibles. Las cuerdas vocales del paciente no estaba paralizadas —tarareaba con facilidad una melodía—, pero era incapaz de expresarse mediante palabras, y tampoco podía expresarse mediante la escritura.

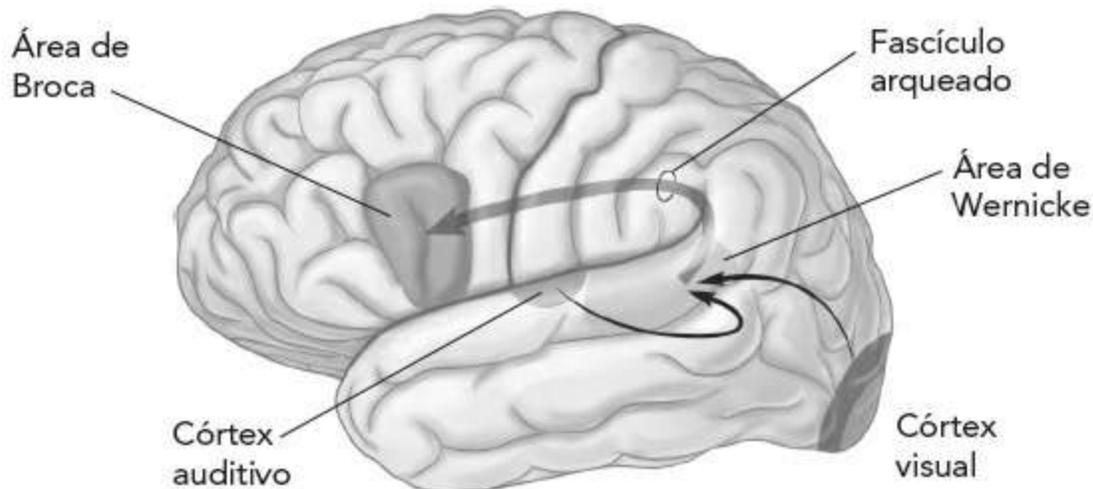
Tras la muerte de Leborgne, Broca le examinó el cerebro en busca de indicios que explicaran su discapacidad. Broca encontró una zona en la parte frontal del hemisferio izquierdo que parecía muy dañada por alguna enfermedad o lesión. Al final, Broca encontró a otros ocho pacientes con la misma dificultad para producir el lenguaje articulado y descubrió que todos tenían algún daño en la misma zona de la parte izquierda del cerebro, una zona que pasó a denominarse «área de Broca» (figura 1.1). Esos descubrimientos lo llevaron a deducir que la capacidad de hablar reside en el hemisferio izquierdo del cerebro o que, como decía él, «hablamos con el hemisferio izquierdo».<sup>1</sup>

En 1875, Wernicke observó la imagen especular del defecto que tenía Leborgne. Wernicke encontró un paciente cuyas palabras fluían con facilidad, pero que no entendía el lenguaje. Si Wernicke le decía «coloca el objeto A encima del objeto B», el paciente no tenía ni idea de lo que le estaban pidiendo. Wernicke atribuyó aquel defecto de la comprensión lingüística a un daño producido en la parte trasera del hemisferio izquierdo, parte que pasó a llamarse «área de Wernicke» (figura 1.1).

Wernicke se dio cuenta de que las funciones mentales complejas, como el lenguaje, no residen en una sola zona del cerebro, sino en distintas zonas interconectadas. Esos circuitos forman el «cableado» neuronal del cerebro. Wernicke demostró no solo que la comprensión y la expresión se procesan por separado, sino también que están conectadas entre sí por el *fascículo arqueado*. Los ojos transmiten al córtex visual la información que recibimos al leer, y los oídos envían al córtex auditivo la información que obtenemos al oír. La información procedente de esas dos áreas corticales converge posteriormente en el área de Wernicke, que la traduce a un código neural con el fin de comprender el lenguaje. Solo entonces se dirige la información al área de Broca, lo que nos permite expresarnos (figura 1.1).

Wernicke predijo que algún día alguien descubriría un trastorno del lenguaje consistente en una simple desconexión entre las dos áreas. Y así fue: las personas con daños en la ruta arqueada que conecta las dos áreas comprenden y expresan el lenguaje, pero ambas funciones actúan de manera independiente. Es como una rueda de prensa política: la información entra y sale, pero sin conexión lógica entre preguntas y respuestas.

Los científicos consideran ahora que otras habilidades cognitivas complejas también requieren la participación de varias zonas del cerebro que, aun siendo muy distintas, están interconectadas.



**Figura 1.1.** Ruta anatómica para la comprensión (área de Wernicke) y expresión del lenguaje (área de Broca). Ambas están conectadas por el fascículo arqueado.

Aunque la circuitería del lenguaje ha resultado ser aún más compleja de lo que pensaban Broca y Wernicke, sus descubrimientos iniciales constituyeron la base de la interpretación moderna de la neurología del lenguaje y, por extensión, de los trastornos neurológicos. Su insistencia en la localización simplificó el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades neurológicas. Por otra parte, el daño que suelen causar los trastornos neurológicos es fácil de ver en el cerebro, siendo mucho más fáciles de identificar que las alteraciones psiquiátricas, que causan daños mucho más sutiles.

La localización de las funciones cerebrales avanzó considerablemente en las décadas de 1930 y 1940 gracias a las investigaciones del prestigioso neurocirujano canadiense Wilder Penfield, quien trató a pacientes con epilepsia causada por el tejido cicatrizal que se había formado en el cerebro tras un traumatismo craneal. Penfield intentaba provocar un aura, que es la sensación que muchos epilépticos experimentan antes de un ataque. Si tenía

éxito, sabría qué diminuta parte del cerebro habría que extirpar a fin de mitigar los ataques de los pacientes sin dañar otras funciones, como el lenguaje o el movimiento.

Los pacientes de Penfield estaban despiertos durante la operación —el cerebro carece de receptores del dolor— para poder decirle qué experimentaban cuando les estimulaba diversas zonas del cerebro. Durante los años siguientes, tras casi cuatrocientas operaciones, Penfield representó gráficamente las zonas del cerebro causantes de las sensaciones del tacto, la visión y el oído, así como de los movimientos de partes específicas del cuerpo. Sus mapas de las funciones sensoriales y motoras se siguen utilizando en la actualidad.

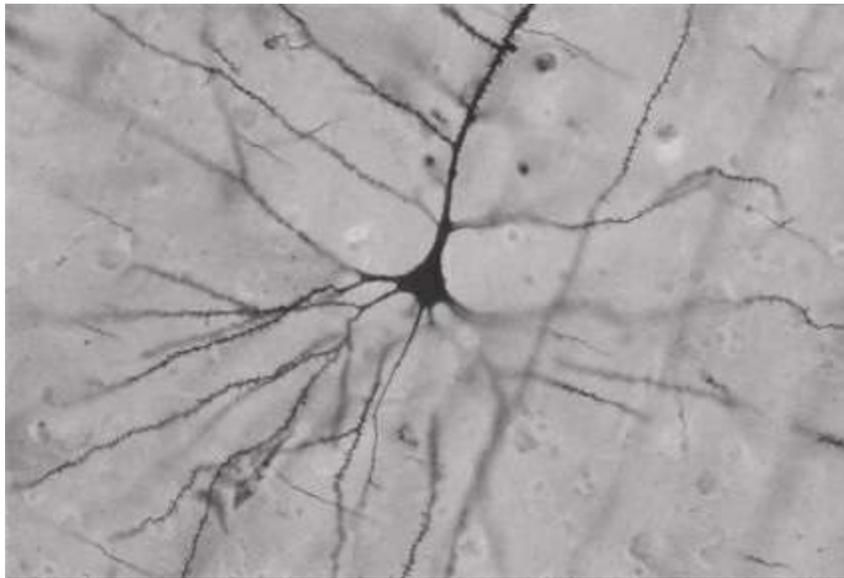
Lo más sorprendente fue el descubrimiento de que, cuando estimulaba el lóbulo temporal —la parte del cerebro situada justo encima del oído—, el paciente a veces improvisaba con rapidez: «Me viene a la cabeza una especie de recuerdo. Oigo sonidos, canciones, fragmentos de sinfonías», u «Oigo la nana que me cantaba mi madre». Penfield empezó a pensar si no sería posible situar un proceso mental tan complejo y misterioso como la memoria en zonas específicas del cerebro físico. Al final, él y otros colegas suyos determinaron que sí era posible.

#### LAS NEURONAS: LOS PILARES DEL CEREBRO

Los descubrimientos de Broca y Wernicke revelaron «dónde» se encontraban ciertas funciones mentales, pero no llegaron a explicar «cómo» las manejaba el cerebro. Fueron incapaces de responder a algunas preguntas básicas como, por ejemplo, cuál es la composición biológica del cerebro o cómo funciona.

Los biólogos ya habían determinado que el cuerpo se compone de células discretas, pero el cerebro parecía ser una excepción. Cuando los científicos observaron el tejido celular por el microscopio, vieron una maraña que al parecer no tenía principio ni fin. Por ese motivo, muchos científicos pensaron que el sistema nervioso era una sola red ininterrumpida, formada por un tejido interconectado. No estaban seguros de que hubiera células nerviosas discretas.

Posteriormente, en 1873, el médico italiano Camillo Golgi hizo un descubrimiento que revolucionaría el conocimiento científico del cerebro. Golgi inyectó nitrato de plata o dicromato de potasio en el tejido cerebral y observó que, por razones que aún desconocemos, una minúscula parte de las células absorbió el tinte y se volvió de un característico color negro. De un trozo impenetrable de tejido neuronal surgió de repente una delicada y elegante estructura de neuronas individuales (figura 1.2).

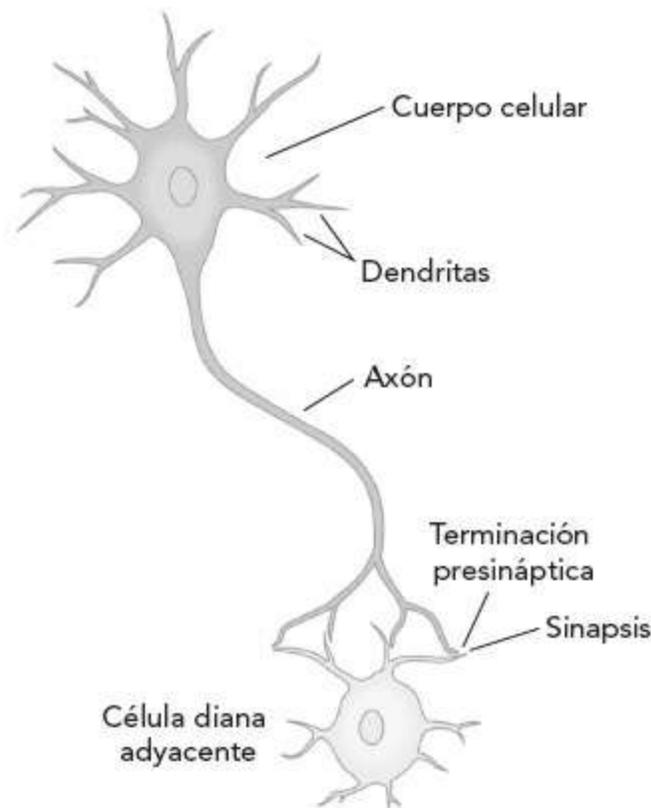


**Figura 1.2.** Método de Golgi.

El primer científico en aprovechar el hallazgo de Golgi fue Santiago Ramón y Cajal. A finales del siglo XIX, Ramón y Cajal aplicó el método de Golgi al tejido cerebral de animales recién nacidos. Aquella fue una gran idea: el cerebro tiene menos neuronas en la primera fase de su desarrollo, y su forma es más sencilla, de modo que son más fáciles de ver y examinar que las neuronas de un cerebro maduro. Usando el método de Golgi en un cerebro inmaduro, Ramón y Cajal identificó células aisladas y las analizó una a una.

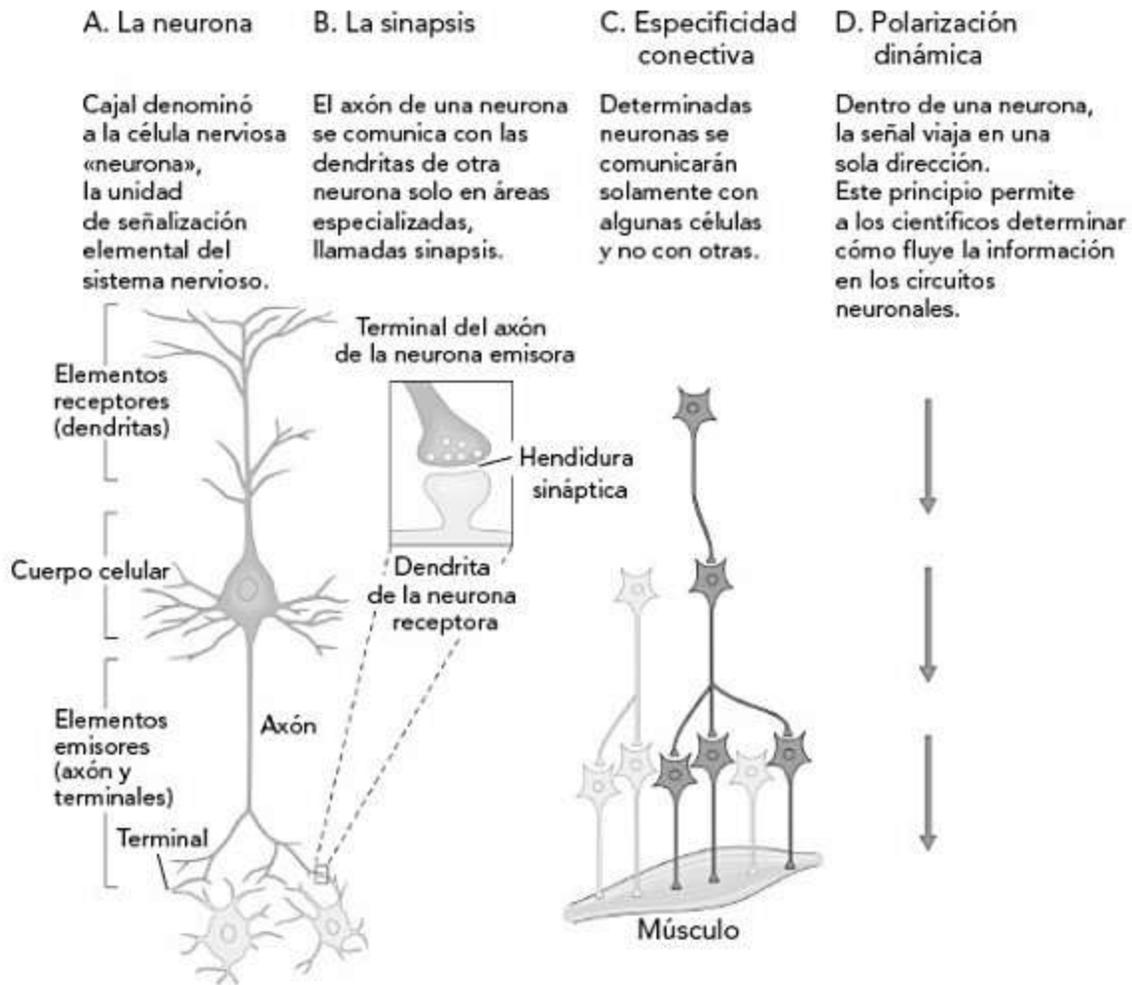
Vio unas células que se parecían a las anchas copas de los árboles, otras que terminaban en densos mechones, y otras que formaban arcos en dirección a zonas ocultas del cerebro: figuras completamente distintas de las nítidas y sencillas formas de otras células del cuerpo. En lugar de esa sorprendente diversidad, Ramón y Cajal determinó que cada neurona tiene los mismos

cuatro componentes anatómicos principales (figura 1.3): el cuerpo celular, las dendritas, el axón y las terminaciones presinápticas, que rematan en las sinapsis. El principal elemento de la neurona es el cuerpo celular, que contiene el núcleo (el depósito de los genes de la célula) y la mayor parte del citoplasma. Las numerosas y finas prolongaciones del cuerpo celular, que se asemejan a las delgadas ramas de un árbol, son las dendritas. Estas reciben información de otras células nerviosas. La única prolongación gruesa del cuerpo celular es el axón, que llega a medir varios centímetros de longitud. El axón transmite información a otras células. En el extremo del axón se encuentran las terminaciones presinápticas. Estas estructuras especializadas forman sinapsis con las dendritas de las células diana y les transmiten información a través de un pequeño espacio que se denomina *hendidura sináptica*. Las células diana pueden ser células vecinas, células situadas en otra zona del cerebro o células musculares, que se localizan en la periferia del cuerpo.



**Figura 1.3.** Estructura de la neurona.

Finalmente, Ramón y Cajal unió esos cuatro principios en una teoría que ahora se denomina *doctrina de la neurona* (figura 1.4). El primer principio dice que cada neurona es un elemento discreto que constituye la piedra angular y la unidad de señalización del cerebro. El segundo dice que las neuronas solo interaccionan entre sí en las sinapsis. De este modo, las neuronas forman complejas redes o circuitos neurales, que les permiten transmitir información de una célula a otra. El tercer principio dice que las neuronas solo forman conexiones con determinadas neuronas diana en ciertas zonas. Esa *especificidad conectiva* explica la sorprendente precisión de los circuitos encargados de tareas tan complejas como la percepción, la acción y el pensamiento. El cuarto principio, que se deriva de los tres anteriores, dice que la información solo fluye en una dirección: desde las dendritas hasta el axón, pasando por el cuerpo celular, y luego a través del axón hasta llegar a la sinapsis. Este flujo de información se denomina *polarización dinámica*.



**Figura 1.4.** Los cuatro principios de la doctrina de la neurona de Ramón y Cajal.

La capacidad de Ramón y Cajal para ver por el microscopio un conjunto determinado de neuronas e imaginar cómo funciona el sistema nervioso fue un extraordinario prodigio de intuición científica. En 1906, él y Golgi recibieron el Premio Nobel de Fisiología o Medicina: Golgi por su método y Ramón y Cajal por utilizarlo para determinar la estructura y función de las neuronas. Curiosamente, las ideas de Cajal siguen siendo válidas en la actualidad.

Las neuronas, para procesar la información e influir en el comportamiento, necesitan comunicarse con otras neuronas y con el resto del cuerpo. Esa comunicación es absolutamente necesaria para que el cerebro funcione adecuadamente. Pero ¿cómo hablan las neuronas entre sí? Hubieron de pasar unos cuantos años hasta que se vislumbró una respuesta.

En 1928, Edgar Adrian —un pionero en el estudio electrofisiológico del sistema nervioso y destinatario del Premio Nobel de Fisiología o Medicina en 1932— dejó al descubierto uno de los numerosos nervios de pequeño tamaño, o conjunto de axones, que había en el cuello de un conejo anestesiado. Luego separó todos los axones, menos dos o tres, y colocó un electrodo en los restantes. Adrian observó una descarga eléctrica cada vez que el conejo respiraba. Acopló un altavoz al electrodo y en seguida empezó a oír una especie de chasquidos, como los rápidos golpes secos del código Morse. El ruido seco era una señal eléctrica, un *potencial de acción*, que es la unidad básica de la comunicación neuronal. Adrian estaba escuchando el lenguaje de las neuronas.

¿Qué producía los potenciales de acción que oía Adrian? El interior de la membrana que rodea una neurona y su axón tienen una ligera carga eléctrica negativa en relación con el exterior. Esa carga se debe a una distribución desigual de los iones —átomos cargados de electricidad— que hay a cada lado de la membrana celular. A causa de esa distribución desigual de los iones, cada neurona es como una pila diminuta donde se almacena una pequeña cantidad de electricidad que se libera en cualquier momento.

Cuando un agente externo estimula una neurona —ya se trate de un fotón, de una onda sonora o de la actividad de otras neuronas—, unas puertas microscópicas se abren por toda la superficie, permitiendo que los iones cargados atraviesen la membrana en ambas direcciones a toda velocidad. Este libre flujo de iones invierte la polaridad eléctrica de la membrana celular, cambiando la carga interior de la neurona, de negativa a positiva, y liberando su energía eléctrica.

La rápida descarga de energía hace que la neurona genere un potencial de acción. Esa señal eléctrica se propaga con rapidez a lo largo de la neurona, desde el cuerpo celular hasta el extremo del axón. Los científicos, cuando afirman que las neuronas de una zona del cerebro están activas, quieren decir

que las neuronas son potenciales de acción en plena ebullición. Todo lo que vemos, tocamos, oímos y pensamos comienza cuando esos picos de electricidad recorren a toda prisa la neurona de un extremo a otro.

A continuación, Adrian registró señales eléctricas procedentes de axones individuales del nervio óptico de un sapo; amplificó las señales para que se vieran en un osciloscopio antiguo como si se tratara de un gráfico bidimensional. De este modo, descubrió que los potenciales de acción de una neurona cualquiera mantienen de manera bastante uniforme su tamaño, forma y duración. Conservan siempre ese pequeño voltaje. Adrian también descubrió que la respuesta de una neurona a un estímulo es total o inexistente: la neurona genera un auténtico potencial de acción o no produce ninguno. Una vez en marcha, el potencial de acción se desplaza indefectiblemente desde las dendritas de la célula receptora hasta el cuerpo celular y, a lo largo de su axón, hasta la sinapsis. Este hecho resulta asombroso, pongamos, en una jirafa, cuyos axones comienzan en la columna vertebral y se prolongan varios metros hasta llegar a los últimos músculos de las patas.

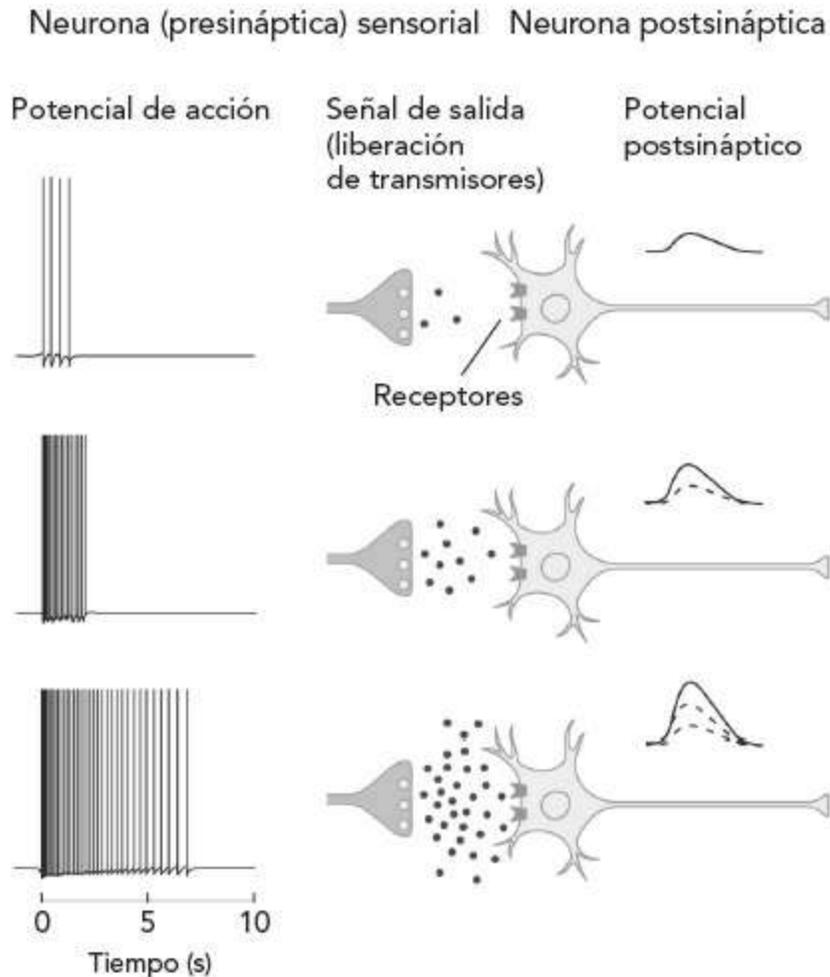
El hecho de que los potenciales de acción sean sucesos sin término medio plantea dos preguntas interesantes. En primer lugar, ¿por qué una neurona que reacciona a estímulos sensoriales refleja diferencias en la intensidad de un estímulo? ¿Cómo distingue un roce de un golpe fuerte, o una luz tenue de otra brillante? Y, en segundo lugar, las neuronas que contienen información procedente de distintos sentidos —la vista, el tacto, el gusto, el oído o el olfato—, ¿utilizan señales diferentes?

Adrian descubrió que una neurona no indica su intensidad modificando la fuerza o duración de sus potenciales de acción, sino variando la frecuencia con que los genera. Un estímulo débil hace que la célula genere solo unos pocos potenciales de acción, mientras que un estímulo intenso produce impulsos mucho más frecuentes. Por otra parte, podría regular la duración del estímulo comprobando la persistencia de la generación de potenciales de acción (figura 1.5).

Adrian también registró potenciales de acción de neuronas de los ojos, la piel, la lengua y los oídos para comprobar si eran diferentes, y descubrió que las señales son similares, con independencia de su origen o del tipo de

información sensorial que transmitan. Lo que diferencia la vista del tacto, y el gusto del oído, es la vía neuronal que transporta la señal, así como su destino. Cada tipo de información sensorial es transportada a lo largo de su vía neuronal hasta alcanzar su zona correspondiente del cerebro.

¿Cómo acciona el potencial de acción de una neurona el impulso eléctrico de la siguiente célula del circuito? Dos jóvenes científicos británicos, Henry Dale y William Feldberg, observaron que, cuando un potencial de acción alcanza el extremo del axón de la célula emisora o presináptica, se produce un fenómeno sorprendente: la célula introduce un chorro de sustancias químicas en la hendidura sináptica situada entre la neurona presináptica y la postsináptica. Esas sustancias químicas —los neurotransmisores— atraviesan la hendidura sináptica y se unen a los receptores situados en las dendritas de la célula diana o postsináptica. Cada neurona envía información, haciendo miles de conexiones sinápticas con las células diana y a su vez recibe información de las miles de conexiones procedentes de otras neuronas. La neurona receptora suma entonces todas las señales recibidas a través de esas conexiones y, si son lo bastante fuertes, las convierte en un nuevo potencial de acción, una nueva señal eléctrica sin término medio que se transmite a todas las células diana con las que se comunica la neurona receptora. El proceso se repite de nuevo. De este modo, las neuronas retransmiten información casi de inmediato a otras neuronas y a las células musculares, aunque la distancia sea larga.



**Figura 1.5.** La frecuencia y duración de los potenciales de acción determinan la intensidad de la señal química descendente de la neurona.

Por sí solo, ese simple cálculo no parece muy impresionante, pero, cuando cientos o miles de neuronas forman circuitos que transportan señales de una parte del cerebro a otra, el resultado final es percepción, movimiento, pensamiento y emoción. La naturaleza computacional del cerebro nos proporciona tanto un plan de actuación como un método lógico para analizar los trastornos cerebrales. Es decir, analizando los fallos de los circuitos neuronales podemos empezar a investigar los misterios del cerebro, a determinar de qué modo los circuitos eléctricos generan la percepción, la memoria y la conciencia. Por último, los trastornos cerebrales nos permiten

ver los procesos encefálicos que dan lugar a la mente, y nos indican que el comportamiento y la mayoría de las experiencias están enraizadas en esa maravilla computacional.

#### LA DIVISIÓN ENTRE PSIQUIATRÍA Y NEUROLOGÍA

Pese a los muchos progresos realizados en la neurociencia durante el siglo XIX —progresos que representaron la creación de la neurología moderna—, los psiquiatras y los especialistas en adicciones no se centraron en la anatomía del cerebro. ¿Por qué?

Durante mucho tiempo, los trastornos psiquiátricos o de adicción fueron considerados esencialmente distintos de las alteraciones neurológicas. Cuando los patólogos examinaban el cerebro de un paciente durante una autopsia y encontraban lesiones evidentes, como en el caso de los infartos, los traumatismos cerebrales, la sífilis y otras infecciones del cerebro, las clasificaban como trastornos biológicos o neurológicos. Cuando no detectaban daños anatómicos claramente visibles, atribuían al trastorno un origen funcional o psiquiátrico.

Los patólogos estaban sorprendidos por el hecho de que la mayoría de los trastornos psiquiátricos —a saber, la esquizofrenia, la depresión, el trastorno bipolar y la ansiedad— no mataban células ni hacían «orificios» en el cerebro. Puesto que no observaban ninguna lesión evidente, suponían que esos trastornos eran extracorpóreos (trastornos de la mente, no del cuerpo) o bien demasiado difíciles de detectar.

Como quiera que los trastornos psiquiátricos y de adicción no producían daños evidentes en el cerebro, aquellos médicos los consideraban de naturaleza conductual y, por tanto, susceptibles de ser controlados por el paciente: la actitud moralista y antiyátrica que Pinel tanto detestaba. Ese punto de vista llevó a los psiquiatras a la conclusión de que los determinantes sociales y funcionales de los trastornos mentales actúan en «un plano de la mente» distinto del de los determinantes biológicos de los trastornos

neurológicos. Lo mismo cabía decir, en aquella época, de cualquier desviación de las normas aceptadas en cuanto a la atracción, el sentimiento y la conducta heterosexuales.

Muchos psiquiatras consideraban que el cerebro y la mente eran entidades independientes, por lo que los especialistas en psiquiatría y en adicciones no buscaban una relación entre los problemas emocionales y conductuales de sus pacientes, por una parte, y la disfunción o variación de los circuitos neuronales del cerebro, por otra. Así pues, durante décadas, los psiquiatras no llegaron a comprender que el estudio de los circuitos eléctricos servía para explicar la complejidad del comportamiento humano y de la conciencia. De hecho, hasta 1990 era habitual clasificar las enfermedades psiquiátricas en dos categorías —orgánicas o funcionales—, y algunas personas siguen utilizando esa terminología tan anticuada. Si el pensamiento cartesiano, basado en el dualismo mente-cuerpo, ha resultado difícil de eliminar es porque refleja cómo nos percibimos a nosotros mismos.

#### ENFOQUES MODERNOS DE LOS TRASTORNOS CEREBRALES

La nueva biología de la mente que surgió a finales del siglo XX se basa en la suposición de que en todos los procesos mentales interviene el cerebro, desde los procesos inconscientes que guían nuestros movimientos cuando golpeamos una pelota de golf hasta los complejos procesos creativos que nos permiten interactuar con otras personas. Por consiguiente, los psiquiatras ven ahora la mente como una serie de funciones que desempeña el cerebro, y consideran que todos los trastornos mentales, tanto los psiquiátricos como aquellos originados por las drogas, son trastornos del cerebro.

Esta actitud moderna se debe a tres adelantos científicos. El primero fue la aparición de una genética de los trastornos psiquiátricos y adictivos, liderada por Franz Kallmann, un psiquiatra de origen alemán que emigró a Estados Unidos en 1936 y trabajó en la Universidad de Columbia. Kallmann documentó el papel de la herencia en ciertas enfermedades psiquiátricas como la esquizofrenia y el trastorno bipolar, demostrando así que son de naturaleza biológica.

El segundo adelanto fueron las imágenes cerebrales, que han empezado a demostrar que los diversos trastornos psiquiátricos afectan a distintos sistemas del cerebro. Hoy es posible, por ejemplo, detectar algunas zonas del encéfalo que no funcionan de manera normal en el caso de pacientes con depresión. Además, las resonancias magnéticas permiten a los investigadores observar la acción de las drogas en el cerebro e incluso los cambios que se producen cuando se trata a los pacientes con fármacos o psicoterapia.

El tercer adelanto fue el desarrollo de modelos de enfermedades animales. Los científicos crean modelos animales manipulando los genes de estos y luego observando los efectos resultantes. Los modelos animales son de un valor incalculable para el estudio de los trastornos psiquiátricos, pues muestran que los genes, el entorno y la interacción de ambos alteran el desarrollo cerebral, el aprendizaje y el comportamiento. Los modelos animales, como los de los ratones, son especialmente útiles para el estudio del miedo aprendido o la ansiedad, pues esos estados se producen de manera natural. Pero los ratones también se usan para estudiar la depresión o la esquizofrenia, introduciéndoles en el cerebro genes alterados que causan depresión o esquizofrenia en las personas.

Veamos primero la genética de los trastornos mentales, luego las imágenes de las funciones cerebrales y por último los modelos animales.

## LA GENÉTICA

Pese a lo prodigioso que parece, el cerebro es un órgano del cuerpo, y, al igual que todas las estructuras biológicas, está compuesto de genes que lo regulan. Los genes son secuencias de ADN que tienen dos cualidades notables: instruyen a las células sobre cómo reproducir un organismo y van pasando de una generación a la siguiente, transfiriendo así esas instrucciones al descendiente del organismo. Cada uno de nuestros genes proporciona una copia de sí mismo a casi todas las células del cuerpo, así como a las generaciones que nos sucedan.

Todos tenemos aproximadamente veintiún mil genes, y casi la mitad de ellos se expresan en el cerebro. Cuando afirmamos que un gen «se expresa», queremos decir que se activa, que está ocupado organizando la síntesis de las proteínas. Cada gen codifica —es decir, da instrucciones para su creación— una proteína concreta. Las proteínas determinan la estructura, la función y otras características biológicas de todas las células del cuerpo.

Por lo general, los genes se reproducen de modo fiable, pero cuando uno yerra, se origina una mutación. Esa alteración de un gen resulta en ocasiones beneficiosa para un organismo, pero también puede dar lugar a la superproducción, la pérdida o el mal funcionamiento de la proteína codificada por ese gen, poniendo así en peligro la estructura y función de la célula, y causando posibles trastornos.

Cada uno de nosotros tiene dos copias de cada gen: una de nuestra madre y otra de nuestro padre. Los pares de genes están dispuestos en estricto orden a lo largo de veintitrés pares de cromosomas. De este modo, los científicos pueden identificar cada gen por su ubicación o *locus* en un cromosoma específico.

Las copias paterna y materna de cada gen se denominan *alelos*. Los dos alelos de un gen concreto suelen diferir ligeramente: es decir, cada uno consiste en una secuencia particular de *nucleótidos*, las cuatro moléculas que constituyen el código del ADN. Así pues, la secuencia de nucleótidos presente en los genes que heredas de tu madre no es exactamente igual que la que heredas de tu padre. Además, las secuencias de nucleótidos que heredas no son copias exactas de las secuencias de tus padres, pues muestran algunas diferencias que se produjeron por azar cuando el gen pasó de tus progenitores a ti. Esas diferencias dan lugar a variaciones de aspecto y comportamiento.

A pesar de las muchas variaciones que nos dan esa sensación de individualidad, la conformación genética o *genoma* de dos personas cualesquiera es idéntica en más de un 99%. La diferencia entre ellas se debe a esas variaciones aleatorias en uno o más de los genes que heredaron de sus padres (si bien hay raras excepciones a las que nos referiremos en el capítulo 2).

Si casi todas las células del cuerpo contienen las instrucciones que necesitan las demás, entonces, ¿cómo es posible que una célula se convierta en renal, mientras otra se convierte en parte del corazón? O, en el cerebro, ¿cómo es que una célula se convierte en una neurona del hipocampo, que interviene en la memoria, y otra en una motoneurona espinal, que interviene en el control del movimiento? En cada caso se activó un conjunto distinto de genes de la célula progenitora, poniendo en marcha la maquinaria que dio a esa célula su identidad propia. El conjunto de genes que se activa depende de la interacción de las moléculas del interior de la célula y de la interacción de la célula tanto con las células vecinas como con el entorno exterior del organismo. Tenemos un número finito de genes, pero la activación y desactivación de distintos genes en distintos momentos da lugar a una complejidad casi infinita.

Para interpretar bien los trastornos mentales, los científicos intentan identificar los genes subyacentes para luego comprender por qué esas variaciones genéticas, al interactuar con el entorno, producen un desarreglo. Con un conocimiento básico de lo que ha salido mal, empezamos a imaginar formas de intervenir para prevenir o mejorar la perturbación.

Los estudios genéticos de las familias, comenzando por los que realizó Kallmann en la década de 1940, muestran hasta qué punto son predominantes las influencias genéticas en los trastornos psiquiátricos (tabla 1). Hablamos de *influencias genéticas* porque la herencia de los trastornos psiquiátricos es compleja: no hay un gen único que cause esquizofrenia o trastorno bipolar. Kallmann descubrió que un esquizofrénico tiene muchas probabilidades de contar con un progenitor o un hermano que padezca el mismo trastorno. De manera más concluyente, averiguó que el gemelo idéntico de una persona con esquizofrenia o trastorno bipolar tiene muchas más probabilidades de padecer esa misma dolencia que un gemelo fraterno. Puesto que los gemelos idénticos comparten los mismos genes y los gemelos fraternos solo comparten la mitad, ese descubrimiento achacaba a los genes de los gemelos idénticos, y no a su entorno compartido, la mayor incidencia de esos trastornos mentales.

Los estudios sobre gemelos muestran que el autismo también tiene un poderoso componente genético: cuando un gemelo idéntico padece autismo, el otro gemelo idéntico tiene un 90% de probabilidades de padecer la misma

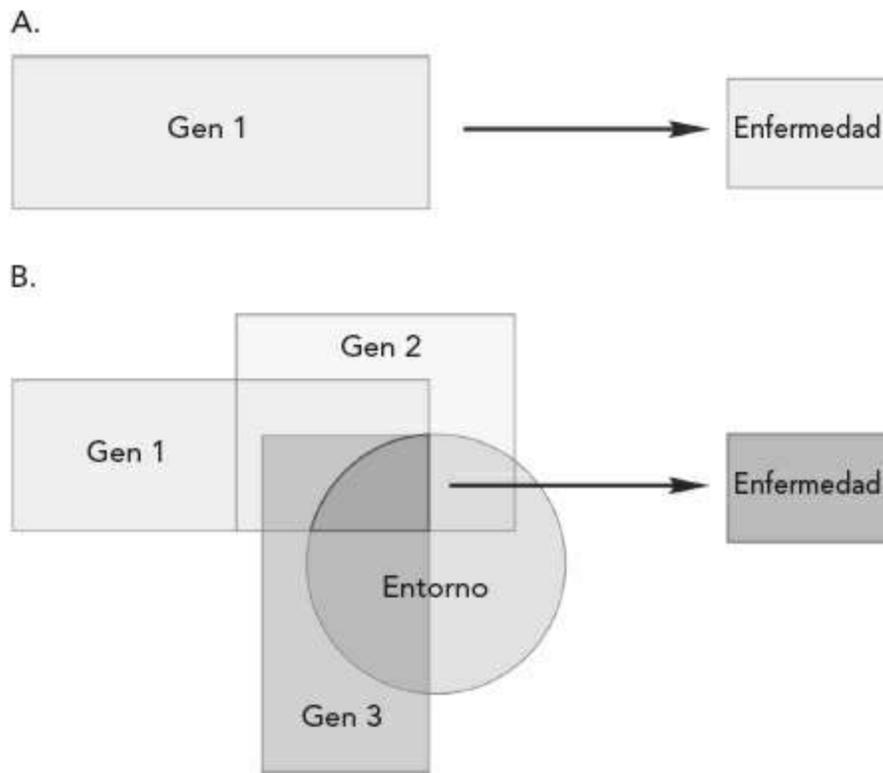
enfermedad. Otro hermano de la misma familia, incluso un gemelo fraterno, tiene bastantes menos probabilidades de ser autista, mientras que en una persona de la población en general las probabilidades son mínimas (tabla 1).

Trastorno	Gemelos idénticos	Hermanos	Población general
Autismo	90%	20%	1-3%
Trastorno bipolar	70%	5-10%	1%
Depresión	40%	< 8%	6-8%
Esquizofrenia	50%	10%	1%

**Tabla 1.** Incidencia del autismo y los trastornos psiquiátricos en gemelos idénticos y en hermanos de los individuos afectados.

Hemos aprendido muchas cosas acerca del papel que desempeñan los genes en los trastornos médicos analizando los historiales clínicos familiares. Basándonos en esos historiales, es posible clasificar las enfermedades genéticas en dos grupos: simples y complejas (figura 1.6 A y B).

Una enfermedad genética simple, como la corea de Huntington, se debe a la mutación de un solo gen. Una persona que tenga esa mutación padecerá la enfermedad, y, si un gemelo idéntico tiene la alteración, ambos la sufrirán. Por el contrario, la vulnerabilidad a una enfermedad genética compleja, como el trastorno bipolar o la depresión, depende de la interacción de varios genes entre sí y con el entorno. Deducimos que el trastorno bipolar es complejo porque sabemos que si un gemelo idéntico contrae la enfermedad, el otro quizá no la padezca, lo que indica que los factores ambientales desempeñan una función clave. Cuando intervienen tanto los genes como el entorno, suele ser más fácil encontrar *genes candidatos* realizando estudios a gran escala con el fin de determinar qué genes guardan relación con las depresiones y cuáles con las manías, para luego esclarecer la aportación ambiental.



**Figura 1.6.** La enfermedad genética simple puede involucrar la mutación de un solo gen (A), mientras que una enfermedad genética compleja puede involucrar varios genes y factores (B).

#### IMÁGENES CEREBRALES

Hasta la década de 1970, los médicos contaban con herramientas rudimentarias para examinar un cerebro vivo: los rayos X, que muestran la estructura ósea del cráneo, pero ninguna parte del cerebro; la angiografía, que muestra el aporte de sangre al cerebro; y la neumoencefalografía, que muestra los ventrículos cerebrales (las cavidades que contienen el líquido cerebroespinal). Utilizando esos primitivos métodos radiológicos, además de las autopsias, los neurocientíficos, que examinaron durante años a pacientes deprimidos y esquizofrénicos, no podían detectar ningún daño en el cerebro.

En la década de 1970, sin embargo, empezaron a aparecer dos clases de imágenes que cambiarían por completo nuestro conocimiento del cerebro: las imágenes estructurales y las imágenes funcionales.

Las *imágenes estructurales* examinan la anatomía del cerebro. La tomografía computarizada (TC) combina una serie de radiografías tomadas desde distintos ángulos para obtener una fotografía transversal. Esos escáneres se utilizan para comparar la densidad de distintas partes del cerebro, como los conjuntos de axones que forman la sustancia blanca y los cuerpos celulares y las dendritas que componen el córtex cerebral o materia gris.

La imagen por resonancia magnética (IRM) utiliza una técnica muy diferente: compara cómo reaccionan diversos tejidos ante una serie de campos magnéticos. La placa resultante proporciona información más detallada que la de una TC. Por ejemplo, la IRM ha revelado que, en el caso de los esquizofrénicos, los ventrículos laterales del cerebro son más grandes, el córtex cerebral más fino y el hipocampo más pequeño.

Las *imágenes funcionales* van un paso más allá e introducen la dimensión temporal. La imagen funcional permite a los científicos observar la actividad cerebral de una persona que está realizando una tarea cognitiva, como contemplar una obra de arte, escuchar, pensar o recordar. La resonancia magnética funcional (IRMf) detecta cambios en la concentración de oxígeno en los glóbulos rojos. Una zona del cerebro, cuando está más activa, consume más oxígeno; para satisfacer esa necesidad, el flujo de sangre aumenta. Así pues, los científicos usan la IRMf para observar qué partes del cerebro están activas durante el desempeño de diversas tareas mentales.

Las imágenes funcionales evolucionaron a partir de una serie de estudios liderados por Seymour S. Kety y sus colegas, quienes, en 1945 desarrollaron el primer método eficaz para medir el flujo sanguíneo en un cerebro vivo. Mediante diversos estudios clásicos, midieron el flujo sanguíneo en el cerebro de personas que estaban despiertas y de personas que estaban dormidas, y establecieron así la base para posteriores estudios sobre neuroimágenes funcionales. Marcus Raichle, un precursor de las

neuroimágenes, ha señalado que la influencia de los estudios de Kety sobre el conocimiento de la circulación y el metabolismo del cerebro humano no debe subestimarse.

Kety procedió entonces a estudiar el funcionamiento de los cerebros normales y los cerebros trastornados. Descubrió que el flujo sanguíneo del cerebro en general «no» se ve alterado en una sorprendente diversidad de circunstancias, desde estar profundamente dormido hasta estar completamente despierto, desde hacer cálculos mentales hasta estar mentalmente desorganizado como consecuencia de una esquizofrenia. Ese hallazgo le hizo sospechar que la medición del flujo sanguíneo en todo el cerebro no capta modificaciones notables que se estén produciendo en zonas específicas del encéfalo, por lo que decidió buscar otras formas de medir el flujo sanguíneo regional.

En 1955, junto con Louis Sokoloff, Lewis Rowland, Walter Freygang y William Landau, Kety elaboró un método para visualizar el flujo sanguíneo local en veintiocho zonas distintas del cerebro de un gato.<sup>2</sup> El equipo descubrió que la estimulación visual aumenta «solamente» el flujo sanguíneo que llega a los elementos del sistema visual, incluido el córtex visual, que es la zona del córtex cerebral que procesa la información ocular. Ese hallazgo fue la primera prueba de que el aumento o disminución del flujo sanguíneo está directamente relacionado con la actividad del cerebro y, al parecer, también con su metabolismo. En 1977, Sokoloff desarrolló una técnica para medir la actividad metabólica regional y empleó ese procedimiento para describir dónde se encuentran ciertas funciones específicas del cerebro, proporcionando así a los investigadores una nueva forma de localizar cada función cerebral.<sup>3</sup>

El descubrimiento de Sokoloff sentó las bases de la tomografía por emisión de positrones (PET, por sus siglas en inglés) y de la tomografía computarizada de emisión monofotónica (SPECT, por sus siglas en inglés), los métodos de imagenología que permitieron visualizar el funcionamiento cerebral de los seres humanos. La PET facilitó la comprensión de la química de los procesos cerebrales, permitiendo a los científicos identificar ciertos neurotransmisores que usan distintos tipos de células nerviosas, así como los receptores de las células diana sobre las que actúan esos transmisores.

Las técnicas imagenológicas funcionales y estructurales han permitido a los científicos observar el cerebro de otra manera; ahora pueden ver qué zonas de la masa encefálica —y en ocasiones incluso qué circuitos neuronales de esas zonas— no funcionan correctamente.

Esa información resulta esencial, porque hoy en día se cree que los trastornos psiquiátricos son también alteraciones de los circuitos neuronales.

## MODELOS ANIMALES

El modelo animal de un trastorno puede plantearse de dos maneras. Una, como hemos visto, es identificando los genes animales equivalentes a los genes humanos que supuestamente producen un trastorno, alterando los genes de un animal y luego observando los efectos que causan en este. La segunda es insertando un gen humano en el genoma de un animal para comprobar si surte el mismo efecto en los animales que en las personas.

Los modelos animales, tales como los gusanos, las moscas y los ratones, son fundamentales para la comprensión de los trastornos cerebrales. Esos modelos nos han permitido ver de distintas maneras el circuito neuronal del miedo que se oculta tras el estrés, el cual es uno de los principales causantes de varios trastornos psiquiátricos. Los modelos animales del autismo han permitido a los científicos observar en qué medida la expresión de los genes humanos que generan el trastorno altera el comportamiento social de los animales en diversos contextos.

Los ratones son una especie idónea para plasmar los trastornos mentales. Los modelos ratoniles han dado a los científicos la oportunidad de comprender que las extrañas mutaciones estructurales de los genes producen una actividad cerebral anormal en el caso del autismo y la esquizofrenia. Además, los ratones modificados genéticamente resultan valiosísimos para estudiar las carencias cognitivas que se dan en la esquizofrenia; esos roedores sirven incluso para configurar los factores de riesgo ambiental: los científicos exponen a los animales en gestación a riesgos como el estrés materno o la activación del sistema inmunitario de la madre (como sucedería cuando una hembra gestante contrae una infección) para determinar hasta qué punto

afectan esos factores al desarrollo y al funcionamiento del cerebro. Los modelos animales permiten realizar experimentos controlados que revelan las conexiones entre los genes, el cerebro, el entorno y el comportamiento.

#### ACERCAMIENTO DE LA DIVISIÓN ENTRE TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS Y NEUROLÓGICOS

Comprender las bases biológicas de los trastornos neurológicos ha enriquecido considerablemente nuestra interpretación del funcionamiento normal del cerebro: de cómo este da origen a la mente. Hemos hablado del lenguaje desde la perspectiva de las afasias que analizaron Broca y Wernicke, de la memoria desde la perspectiva del alzhéimer, de la creatividad desde la perspectiva de la demencia frontotemporal, del movimiento desde la perspectiva de la enfermedad de párkinson y de la relación entre pensamiento y acción desde la perspectiva de las lesiones espinales.

Diversos estudios están empezando a demostrar que algunas enfermedades que producen diferentes síntomas sobrevienen de la misma manera, esto es, comparten un mecanismo molecular análogo. Por ejemplo, el alzhéimer, que afecta sobre todo a la memoria, el párkinson, que afecta principalmente al movimiento, y la enfermedad de Huntington, que afecta al movimiento, al estado de ánimo y a la cognición, implican en teoría un defectuoso plegamiento de proteínas, como veremos en capítulos posteriores. Esas tres enfermedades vienen precedidas de síntomas completamente distintos, porque el plegamiento anómalo afecta a diferentes proteínas y a diferentes zonas del cerebro. Sin duda encontraremos también mecanismos comunes en otros padecimientos.

Al parecer, todas las alteraciones psiquiátricas surgen cuando ciertas partes de la circuitería neuronal —algunas neuronas y los circuitos en que se encuentran— son hiperactivas, están inactivas o son incapaces de comunicarse de modo eficaz. No sabemos si esas disfunciones provienen de microscópicas fracturas que no vemos cuando examinamos el cerebro, de cambios radicales en las conexiones sinápticas o de un «cableado» defectuoso durante el desarrollo. Pero lo que sí sabemos es que todos los desequilibrios psiquiátricos se deben a cambios específicos en el

funcionamiento de las neuronas y las sinapsis, y también sabemos que la psicoterapia actúa sobre las funciones cerebrales, produciendo cambios físicos en el encéfalo.

Así pues, ahora sabemos que las patologías psiquiátricas, como por ejemplo los trastornos cerebrales, surgen a raíz de ciertas anomalías encefálicas.

¿En qué se diferencian los trastornos psiquiátricos de los neurológicos? Por el momento, la diferencia más evidente son los síntomas que presentan los pacientes. Los trastornos neurológicos tienden a producir un comportamiento poco común, o una fragmentación del comportamiento en elementos constitutivos, tales como movimientos inusuales de la cabeza o los brazos, o pérdida del control motor. Por el contrario, los principales trastornos psiquiátricos suelen caracterizarse por exageraciones del comportamiento cotidiano. Todos nos sentimos abatidos de vez en cuando, pero ese estado se incrementa drásticamente durante la depresión. Todos nos sentimos eufóricos cuando las cosas nos van bien, pero esa sensación se magnifica durante la fase maníaca del trastorno bipolar. El miedo normal y la búsqueda de placer se convierten en estados de ansiedad grave y de adicción. Incluso ciertas alucinaciones y delirios propios de la esquizofrenia guardan alguna semejanza con los acontecimientos que ocurren en los sueños.

Los trastornos neurológicos de tipo psiquiátrico implican en ocasiones falta de funcionalidad. Por ejemplo, de igual modo que hay una pérdida del control del movimiento en el párkinson y de memoria en el alzhéimer, así también hay una disminución de la capacidad de procesar los factores sociales en el autismo y una reducción de las habilidades cognitivas en la esquizofrenia.

Una segunda diferencia aparente reside en nuestra capacidad de observar auténticos daños físicos en el cerebro. Los daños debidos a trastornos neurológicos, como hemos señalado, suelen ser claramente visibles en una autopsia o mediante la imagenología estructural. Los daños producidos por trastornos psiquiátricos suelen ser menos evidentes, pero, a medida que aumenta la resolución de las imágenes tomográficas, empezamos a detectar los cambios que se derivan de esos trastornos. Por ejemplo, como mencionamos más arriba, ahora es posible identificar tres cambios

estructurales en el cerebro de los esquizofrénicos: ventrículos dilatados, un córtex más delgado y un hipocampo más pequeño. Gracias a las mejoras en la imagenología funcional del cerebro, ahora podemos observar ciertos cambios en la actividad cerebral que son característicos de la depresión y de otros trastornos psiquiátricos. Por último, puesto que las técnicas de las que disponemos para detectar daños casi imperceptibles en las células nerviosas son cada vez más precisas, deberíamos ser capaces de localizar esas alteraciones en el cerebro de todos los enfermos psiquiátricos.

La tercera diferencia aparente es la ubicación. Debido a la importancia que tradicionalmente se da a la anatomía, sabemos mucho más acerca de la circuitería neuronal de las anomalías neurológicas que de los trastornos psiquiátricos. Por otra parte, la circuitería neuronal de las enfermedades psiquiátricas es más compleja que la de los trastornos neurológicos. Los científicos acaban de empezar a explorar las zonas del cerebro que intervienen en el pensamiento, la planificación y la motivación, esto es, los procesos mentales que se ven afectados en casos de esquizofrenia y depresión.

Algunos trastornos psiquiátricos, cuando menos, no parecen implicar cambios estructurales permanentes en el cerebro y por tanto son más fáciles de corregir que las alteraciones debidas a daños físicos evidentes. Por ejemplo, los científicos han descubierto que el aumento de actividad en una zona concreta del cerebro se subsana al tratar con éxito la depresión. Dicho esto, los nuevos tratamientos llegan a invertir incluso las lesiones físicas causadas por trastornos neurológicos, como sucede actualmente en algunos casos de esclerosis múltiple.

A medida que avanza la investigación del cerebro y de la mente, parece cada vez más probable que no haya grandes diferencias entre las enfermedades neurológicas y las psiquiátricas, y que, conforme las vayamos conociendo mejor, encontraremos más semejanzas. Esa convergencia será una gran contribución al nuevo humanismo científico, y nos permitirá ver que la experiencia y el comportamiento individuales están enraizados en esa interacción de los genes y el entorno que configura el cerebro.

## Nuestra naturaleza intensamente social: el espectro autista

Somos por naturaleza seres tremendamente sociales. Nuestro éxito a la hora de adaptarnos al mundo natural a lo largo de la evolución se debe en gran medida a la capacidad de formar estructuras sociales. Más que cualquier otra especie, nosotros dependemos de nuestros semejantes en lo que se refiere a la compañía y la supervivencia. Por consiguiente, somos incapaces de desarrollarnos normalmente en aislamiento. Los niños están preparados de manera innata para interpretar el mundo que se encontrarán cuando sean adultos, pero las capacidades fundamentales que necesitarán, como el lenguaje, solo pueden aprenderlas de otras personas. Las carencias sensoriales o sociales durante los primeros años de vida dañan la estructura del cerebro. De manera similar, necesitamos la interacción social para seguir siendo inteligentes en la vejez.

Hemos aprendido muchas cosas acerca de la naturaleza y de la importancia del cerebro social —las zonas y procesos especializados en la interacción con otras personas— gracias al estudio del autismo, un trastorno complejo que impide el desarrollo normal del cerebro. El autismo aparece durante un período decisivo del desarrollo, antes de los tres años de edad. Los niños autistas, al no poder desarrollar las facultades sociales y comunicativas de manera espontánea, se encierran en un mundo interior y no se relacionan con los demás.

El autismo incluye una gama de trastornos, entre leves y graves, que se caracterizan por la dificultad para relacionarse con otras personas. A los autistas les cuesta mucho trabajar interactuando y comunicándose con los demás,

tanto de manera verbal como no verbal; por otra parte, su capacidad de interesarse por las cosas es limitada. Esa incapacidad de interacción afecta gravemente al comportamiento social.

Este capítulo explora qué nos ha enseñado el autismo acerca del cerebro social, incluida la capacidad de interpretar los estados mentales y emocionales de los otros. El texto describe la contribución de la psicología cognitiva a la comprensión del autismo, así como la importancia de su estudio para la investigación de los circuitos neuronales del cerebro social. Los científicos aún no han descubierto las causas del autismo, pero los genes parecen desempeñar un papel protagonista en su génesis. Los nuevos avances de la genética muestran que la mutación de ciertos genes interrumpe algunos procesos biológicos fundamentales para el desarrollo de la persona, lo que da lugar a trastornos del espectro autista. Por último, abordaremos lo que hemos averiguado acerca del comportamiento social de los animales.

#### EL AUTISMO Y EL CEREBRO SOCIAL

Basándose en los estudios sobre chimpancés, David Premack y Guy Woodruff, de la Universidad de Pensilvania, afirmaron en 1978 que cada uno de nosotros posee una *teoría de la mente*, esto es, que atribuimos estados mentales a nosotros mismos y a los demás.<sup>1</sup> Cada uno de nosotros es capaz de apreciar que otras personas poseen una mente propia, que tienen sus propias creencias, aspiraciones, deseos e intenciones. Ese conocimiento innato es distinto de una emoción compartida. Un bebé sonrío cuando le sonrías o frunce el ceño cuando lo frunces tú. Pero darse cuenta de que la persona a la que estás mirando piensa cosas diferentes de las que piensas tú es una aptitud que surge algo más tarde en el desarrollo del ser humano, hacia los tres o cuatro años de edad.

Nuestra capacidad de atribuir estados mentales a los demás nos permite prever su comportamiento, lo cual constituye una habilidad decisiva para el aprendizaje y la interacción social. Cuando tú y yo hablamos, por ejemplo, sé más o menos adónde quieres llegar, y tú sabes adónde quiero llegar yo. Si estuvieras bromeando, no te interpretaría al pie de la letra y prevería un

comportamiento diferente del que cabría esperar si estuvieras hablando en serio. En 1985, Uta Frith, Simon Baron-Cohen y Alan Leslie, del University College de Londres, aplicaron el concepto de teoría de la mente a personas autistas.<sup>2</sup> Frith (figura 2.1) describe cómo se produjo esa situación:



**Figura 2.1.** Uta Frith.

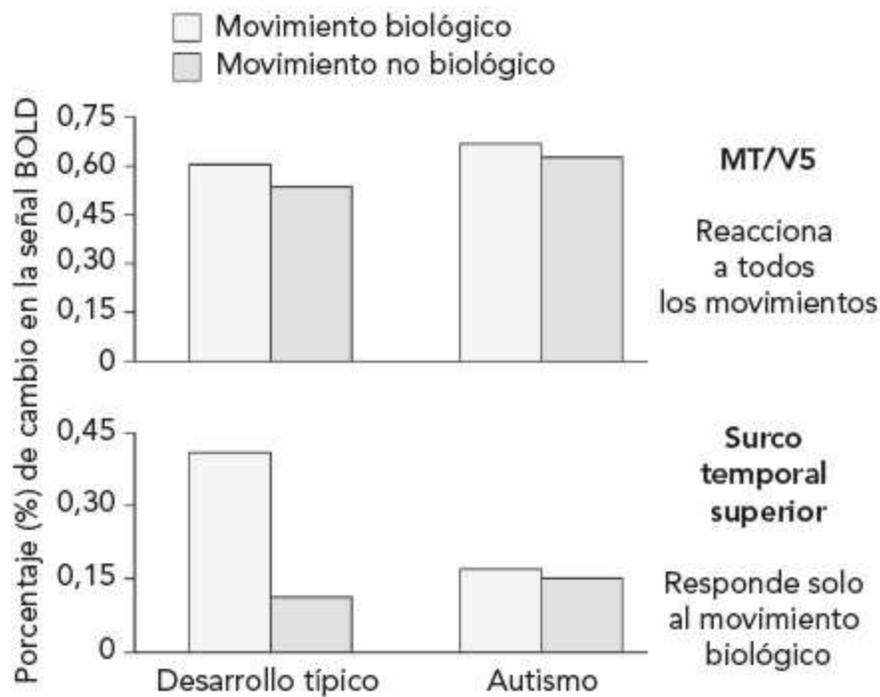
¿Cómo funciona la mente? ¿Qué significa que el cerebro crea la mente? Desde mis días de estudiante de psicología experimental siempre me han interesado muchísimo ese tipo de cuestiones. La patología era la única manera de obtener respuestas lógicas, por lo que estudié psicología clínica en el Instituto de Psiquiatría de Londres, donde conocí a niños autistas. Eran realmente asombrosos. Quería averiguar qué los hacía comportarse de manera tan extraña con los demás y qué los volvía tan ajenos a esa comunicación cotidiana que damos por sentada. ¡Aún quiero averiguarlo! Porque ni siquiera una vida dedicada por entero a la investigación es suficiente para llegar al fondo del enigma autista...

Pretendía saber por qué a los autistas, aunque supieran hablar perfectamente, les costaba tanto trabajo mantener una conversación. El concepto de *teoría de la mente* estaba naciendo gracias a la suma de estudios relativos al comportamiento animal, la filosofía y la psicología evolutiva. A mis colegas Alan Leslie y Simon Baron-Cohen, y

a mí mismo, nos parecía de enorme importancia para la investigación del autismo, tal vez porque ese concepto era la clave para explicar la discapacidad social de los pacientes. Y así fue.

Empezamos a realizar experimentos conductistas de manera sistemática en la década de 1980 y demostramos que los autistas no presentan ninguna «mentalización» espontánea, es decir, no atribuyen automáticamente motivos psicológicos o estados mentales a los demás con el fin de explicar su comportamiento. En cuanto hubo técnicas de neuroimagen, escaneamos a algunos autistas adultos y revelamos el sistema de mentalización del cerebro. Esa iniciativa sigue en curso.<sup>3</sup>

La investigación del autismo nos ha enseñado mucho sobre el comportamiento social y sobre la biología de las interacciones sociales y la empatía. Algunas interacciones sociales, por ejemplo, se producen por medio del movimiento biológico: caminar hacia otra persona, extender la mano en señal de saludo, etc. En 2008, Kevin Pelphrey, profesor de la Universidad de Yale y posteriormente de la Universidad Carnegie Mellon, descubrió que los niños autistas tienen dificultades para distinguir el movimiento biológico.<sup>4</sup> En un experimento con niños autistas y no autistas (neurotípicos), Pelphrey monitorizó dos zonas del cerebro mientras los niños observaban un movimiento biológico o no biológico. Una era una pequeña área visual, una región del cerebro conocida como MT o V5 (MT/V5), que es sensible a cualquier movimiento; la otra era el surco temporal superior, que en los adultos neurotípicos reacciona con más intensidad al movimiento biológico. El movimiento biológico que Pelphrey mostró a los niños era el de una persona o un robot con apariencia humana, caminando; el movimiento no biológico era una figura mecánica desvencijada o un carillón. En ambos grupos de niños, la zona MT/V5 reaccionó más o menos del mismo modo a los dos tipos de movimiento. Pero, en el caso de los niños neurotípicos, el surco temporal superior reaccionó con más intensidad al movimiento biológico. En el caso de los niños autistas, la misma zona del cerebro no registró ninguna diferencia entre los dos movimientos (figura 2.2).



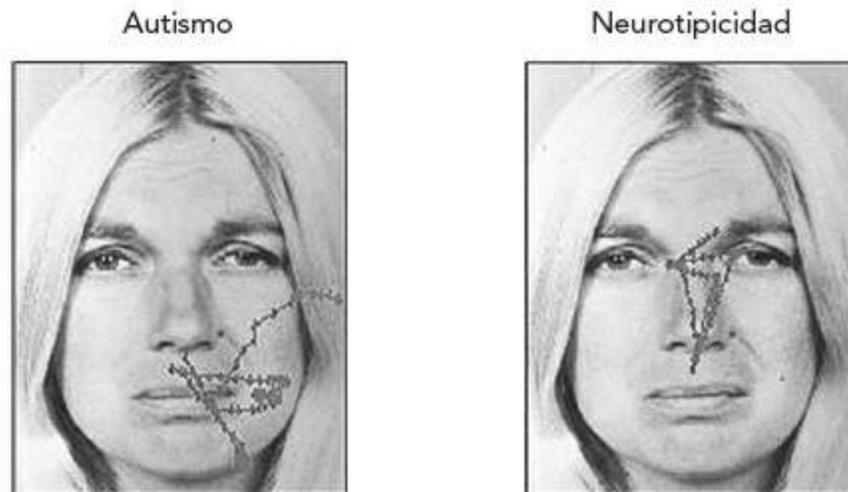
**Figura 2.2.** Respuesta al movimiento biológico y no biológico en dos zonas del cerebro en niños neurotípicos y niños autistas. MT/V5 es una zona del lóbulo occipital.

La capacidad de identificar la acción biológica e integrarla en el contexto en que se produce —por ejemplo, integrar la observación de que una persona está alcanzando un vaso de agua en la suposición de que esa persona tiene sed— nos permite reconocer la intención, lo cual resulta fundamental para una teoría de la mente. Así pues, una de las razones por las que los autistas tienen dificultades para la interacción social es su escasa capacidad de interpretar acciones biológicas con significado social, como por ejemplo extender el brazo para dar la mano.

Los autistas tienen una dificultad semejante para interpretar las caras. El autista, cuando mira a otra persona, tiende a evitar los ojos y a fijarse en la boca (figura 2.3). Las personas neurotípicas hacen lo contrario: miran antes a los ojos. ¿Por qué? Porque la mirada de una persona —tanto si nos está mirando como si no— nos proporciona muchos indicios sobre lo que desea, pretende o cree. Las palabras *desear*, *pretender* y *creer* describen estados

mentales. En realidad, los estados de ánimo no son susceptibles de observación directa, pero casi todos actuamos como si fuéramos a sondear los estados mentales de otra persona, como si pudiéramos leerle la mente.

Tomemos como ejemplo la maravillosa obra *El tahúr*, de Georges de la Tour (véase n.º 1 en las Láminas). ¿Qué vemos cuando lo contemplamos? Probablemente nos atrae la extraña mirada de la señora que está sentada en el centro, quien evidentemente se comunica con la mujer situada de pie a su derecha. La mujer que está de pie ha visto las cartas del jugador de la izquierda. Este jugador es un fullero: se puede ver que oculta el as de diamantes en la espalda. El jugador de la derecha es un joven rico a quien le van a quitar las monedas de oro que tiene ante sí.



**Figura 2.3.** Movimientos oculares de un autista frente a una persona neurotípica.

¿Cómo interpretar esa escena, pintada hace casi cuatro siglos, con tanta seguridad? ¿Cómo sabe el pintor que vamos a organizar todas las pistas —la mirada, el dedo que señala, el naipe oculto— para llegar a la conclusión correcta? Esa misteriosa destreza se deriva de nuestra habilidad para elaborar una teoría de la mente, que utilizamos todo el tiempo con el fin de explicar y prever el comportamiento de otras personas.

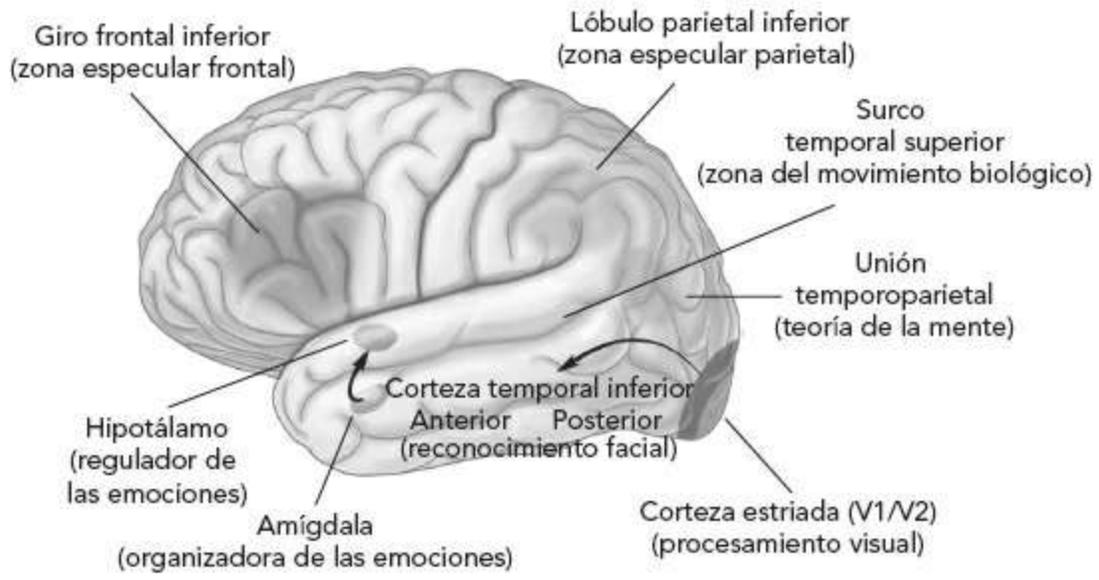
Una de las principales alteraciones del autismo se produce en las conexiones entre la mirada y la intención. Aunque aún nos falta mucho para comprender las causas biológicas del autismo —los genes, las sinapsis y los

circuitos neuronales deteriorados—, algo sabemos acerca de la psicología cognitiva y, a través de ella, acerca de los sistemas cognitivos con que el cerebro elabora la teoría de la mente.

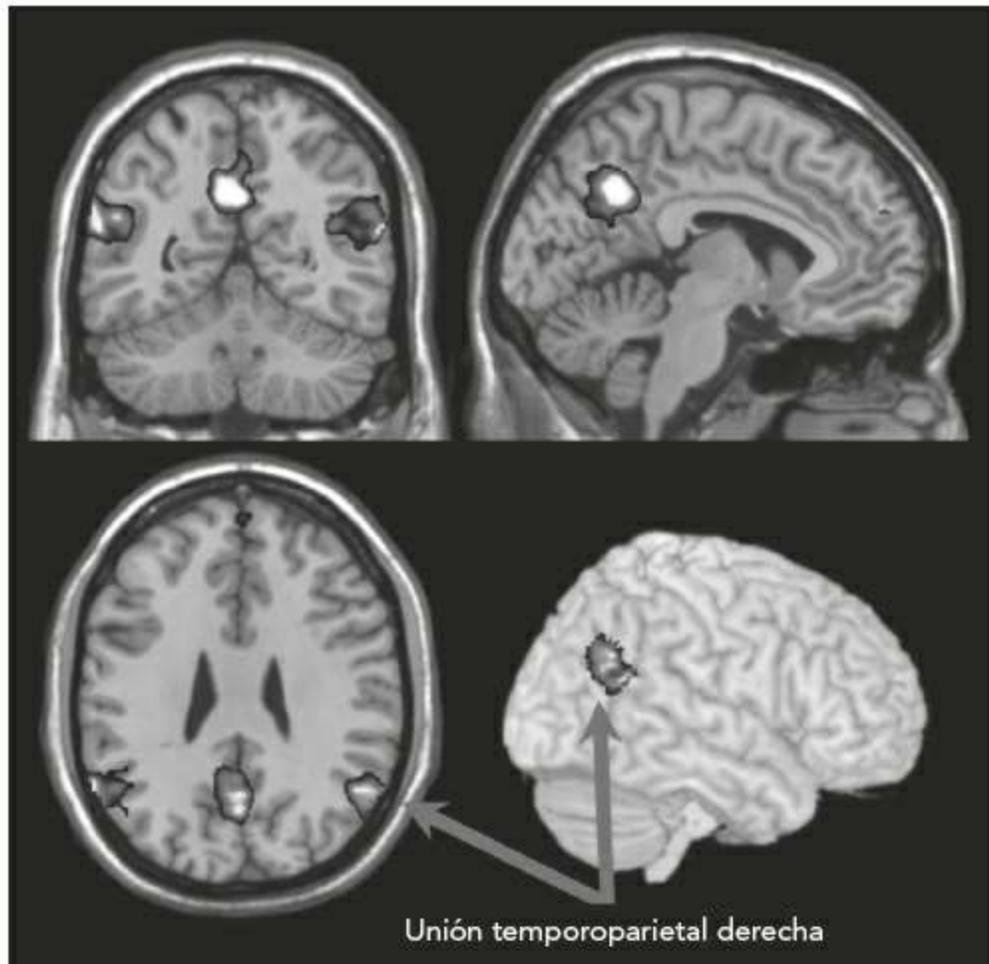
#### LOS CIRCUITOS NEURONALES DEL CEREBRO SOCIAL

En 1990, Leslie Brothers, de la Escuela de Medicina de la UCLA, aprovechó la información de la teoría de la mente, aplicada al estudio del autismo, para proponer una teoría de la interacción social.<sup>5</sup> La doctora Brothers argumentó que la interacción social requiere una red de zonas cerebrales interconectadas que procesen la información social y juntas den lugar a una teoría de la mente; Leslie Brothers acuñó el sintagma *cerebro social* para describir esa red. Dichas zonas incluyen el córtex inferotemporal (que interviene en el reconocimiento facial), la amígdala (emoción), el surco temporal superior (movimiento biológico), el sistema de neuronas espejo (empatía) y las zonas de la unión temporoparietal que intervienen en la teoría de la mente (figuras 2.4 y 2.5).

La neurociencia está empezando a descifrar cómo se relacionan entre sí las zonas del cerebro social identificadas por la psicología colectiva, y cómo afectan al comportamiento. Stephen Gotts y sus colegas del Instituto Nacional de Salud Mental han utilizado neuroimágenes funcionales para confirmar que el circuito neuronal del cerebro social está ciertamente deteriorado en el caso de los pacientes con trastornos del espectro autista. Concretamente, el deterioro de las conexiones se produce en tres zonas del cerebro social: las que intervienen en los aspectos emocionales del comportamiento social, las que afectan al lenguaje y la comunicación, y las que intervienen en la relación entre la percepción visual y el movimiento. Habitualmente, los patrones de actividad de esas tres zonas se coordinan entre sí, salvo en el caso de los autistas (entre otros). Antes bien, esas zonas están desincronizadas entre sí y con el resto del cerebro social.<sup>6</sup>



**Figura 2.4.** Red de zonas que componen el cerebro social.



**Figura 2.5.** Teoría de la mente: es el mecanismo neuronal de la unión temporoparietal al que recurrimos cuando pensamos en las ideas, las creencias o los deseos de otra persona.

De especial interés son los hallazgos anatómicos relativos al ritmo del crecimiento y desarrollo cerebral de los niños autistas. Antes de cumplir los dos años, la circunferencia craneal de un autista suele ser mayor que la de un neurotípico. Por otra parte, algunas zonas del cerebro de un niño autista se desarrollan en ocasiones antes de tiempo durante los primeros años de vida, sobre todo el lóbulo frontal, que interviene en la atención y en la toma de decisiones, y la amígdala, que afecta a las emociones.<sup>7</sup>

Esa circunstancia es importante porque, cuando una o varias zonas del cerebro se desarrollan de manera no secuencial, estas pueden afectar gravemente a los patrones de crecimiento de otras zonas del cerebro a las que están conectadas.

A principios de la década de 1940, el autismo fue identificado como un trastorno específico gracias al trabajo de dos científicos que no tenían ninguna relación entre sí: Leo Kanner y Hans Asperger. Hasta entonces, a los niños que padecían esa patología se les diagnosticaba retraso mental o trastornos del comportamiento.

Curiosamente, Kanner y Asperger no solo hicieron descripciones similares del trastorno que estaban investigando, sino que además le dieron el mismo nombre: autismo. La palabra había sido introducida en la bibliografía clínica por Eugen Bleuler, el prestigioso psiquiatra suizo que acuñó el término *esquizofrenia*. Bleuler usaba la palabra *autista* para referirse a un grupo específico de síntomas propios de la esquizofrenia: inadaptación social, aislamiento y soledad.

Kanner nació en el Imperio austro-húngaro (en la actual Ucrania) y estudió en Berlín. En 1942 viajó a Estados Unidos y trabajó en el hospital psiquiátrico de Yankton, en Dakota del Sur. De allí se trasladó a la Universidad Johns Hopkins, donde en 1930 fundó la Clínica Psiquiátrica Infantil. En 1943 escribió su famoso ensayo *Autistic Disturbances of Affective Contact*, en el que describió la situación clínica de once niños.<sup>8</sup> Uno de ellos, Donald, estaba siempre más contento cuando se encontraba solo. Kanner prologó sus observaciones sobre Donald con una descripción escrita por el padre del niño:

«Parece que se mete en su caparazón y vive consigo mismo, [...] ajeno a todo lo que lo rodea.» Cuando tenía dos años «le dio por hacer girar cubos, cacerolas y otros objetos redondos». [...] Adquirió la costumbre de negar con la cabeza.

Basándose en el análisis de Donald y de otros diez niños, Kanner hizo una viva descripción de las tres características más notables del clásico autismo infantil: 1) profundas ganas de estar a solas; 2) deseo de que todo siga igual, de que las cosas no cambien; 3) islotes de capacidad creadora.

Asperger nació en las afueras de Viena. Estudió medicina en la Universidad de Viena y trabajó en la clínica pediátrica de su facultad. Asperger se dio cuenta de que el autismo no adopta la misma forma en todos

los pacientes. Esta enfermedad abarca un amplio espectro, desde personas que están por debajo de la media en algunas actividades intelectuales y tienen graves problemas con el lenguaje hasta individuos que son muy brillantes y no tienen ninguna discapacidad lingüística. Además, Asperger descubrió que el autismo es perdurable y está presente tanto en los niños como en los adultos.

Los niños a los que examinó Asperger se encontraban en el extremo benigno del espectro autista. Algunos tenían un nivel intelectual muy alto; por ejemplo, Elfriede Jelinek, que ganó el Premio Nobel de Literatura, fue paciente de Asperger. Hasta hace poco tiempo, a los autistas de alto funcionamiento se les diagnosticaba el síndrome de Asperger. Hoy en día, ese síndrome se suele considerar como parte del espectro autista.

#### VIVIR CON AUTISMO

Ser padre de un niño autista resulta difícil. Alison Singer, presidenta de la Autism Science Foundation, tiene una hija autista y describe su situación como «un reto y una lucha constantes. [...] Resulta carísimo y te deja agotada emocionalmente. Hay que cuidar las veinticuatro horas del día, siete días a la semana, a una persona que no sabe comunicarse con nadie, con quien no puedes hacerlo. Casi siempre tengo que suponer lo que intenta decir».

Según refiere Singer:

Vivir con una niña autista es intentar encontrar constantemente el equilibrio entre querer a tu hija tal como es y querer conseguir siempre algo más. Y con «más» me refiero a más palabras, más interacción social, más restaurantes u otros lugares a los que pueda ir sin que le dé una crisis.

Mi hija mostraba muchas señales de advertencia típicas del autismo. Cuando era bebé, ni siquiera balbuceaba. No gesticulaba. No decía adiós con la mano. No movía la cabeza para decir «sí» o «no». Cogía unos berrinches increíbles. Hacía verdaderos esfuerzos para establecer contacto visual cuando quería llevarla al parque o a jugar con otros bebés. No mostraba el menor interés por los otros niños. Decía algunas palabras, pero siempre eran palabras que había oído en algún vídeo o en los cuentos que le contábamos, y no las usaba con sentido, es decir, para comunicarse con los demás. Simplemente las repetía una y otra vez. Y utilizaba los juguetes de manera

muy rara. Los clasificaba por colores o tamaños; no les daba el uso para el que estaban diseñados. No caigas en la trampa de pensar que tu hijo usa los juguetes «de manera creativa». En realidad, los juguetes deberían usarse tal como los concibió el fabricante.

A medida que se hace mayor —ya tiene diecinueve años y medio—, ciertos síntomas se exacerbaban, se agudizaban, pero en algunos aspectos la pobre ha mejorado. El autismo es un trastorno del desarrollo, y, por tanto, casi todos los niños, al crecer, muestran signos de mejoría, que en algunos casos son el resultado de una terapia intensiva y en otros se trata simplemente de madurez.<sup>9</sup>

En la década de 1960, Bruno Bettelheim, un psicólogo de origen vienés que se especializó en los trastornos emocionales infantiles, popularizó la desafortunada expresión *madre nevera* para explicar el origen del autismo. Bettelheim argumentó que el autismo no tenía una base biológica, sino que era la consecuencia de que una madre negase el cariño a un hijo que no quería. Las teorías de Bettelheim acerca del autismo, que causaron gran dolor a muchos padres, han sido completamente desacreditadas.

Singer da gracias a que las investigaciones hayan demostrado la base biológica del autismo:

Al menos ahora ya no tenemos que lidiar con la idea de que el autismo es el resultado de una mala crianza y que los padres de niños autistas son demasiado fríos para establecer vínculos afectivos con ellos, y que por eso mi hija se encerró en su propio mundo. Los padres de niños autistas quieren a sus hijos más de lo que os imagináis. Hacemos absolutamente todo lo posible para que adquieran experiencia y participen en actividades comunes.

Cuando a mi hermano le diagnosticaron autismo en la década de 1960, a mi madre le dijeron que era una *madre nevera*, demasiado fría para relacionarse con mi hermanito, y que el autismo era culpa suya. El médico le dijo que con su siguiente hijo debía esforzarse más. Gracias a Dios, esos días han quedado atrás. Sabemos que el autismo es un trastorno genético, y cada vez aprendemos más cosas acerca de los genes que lo provocan. Ahora se hacen muchas investigaciones para comprender las causas del autismo y desarrollar mejores tratamientos.<sup>10</sup>

Una vez establecido que el autismo tiene un fundamento biológico, los científicos empezaron a comprender mejor ese trastorno. Se ha descubierto, por ejemplo, que las interacciones sociales de personas con autismo menos grave se guían por el comportamiento real, no por las intenciones ocultas que hay detrás. Esto hace que para los autistas sea difícil la detección de las

segundas intenciones y de la manipulación, un poco como el incauto joven que juega a las cartas en el cuadro n.º 1 de las Láminas. Las personas con problemas graves de autismo son intrínsecamente francas y honradas: no sienten la presión de amoldarse a las ideas y creencias de otros. Los autistas que se mueven en situaciones sociales complejas sí sienten esa presión, pero no saben cómo adaptarse a ella de manera innata. Esa falta de una brújula social interna incrementa la depresión y la ansiedad que suelen experimentar los niños situados en el extremo benigno del espectro autista.

El aprendizaje sobre cuestiones tales como las creencias, los deseos y las intenciones no elimina los problemas inherentes a la comunicación social, sino que solo los mitiga. Incluso los más aptos y los mejor adaptados al espectro autista tienen ciertas dificultades para descifrar e interpretar los estados mentales. Necesitan tiempo para ello. Las comunicaciones escritas, como los correos electrónicos, les resultan más sencillas que la interacción cara a cara. No obstante, sería un error subestimar el estrés y la ansiedad que experimentan la mayoría de los autistas cuando intentan integrarse en un mundo de personas neurotípicas.

Erin McKinney, que es autista, describe cómo percibe el estrés que le produce su trastorno:

El autismo hace que mi vida sea ensordecedora. Es el mejor adjetivo que se me ocurre. Todo se amplifica. No lo digo solo en lo que respecta al sentido del oído, aunque también forme parte de ello. Siento las cosas de manera estruendosa. Un ligero roce no es tan ligero. Una luz brillante parece cegadora. El ligero zumbido de una bombilla resulta estrepitoso. En vez de feliz, me siento desbordada. En vez de triste, me siento desbordada. La opinión general es que los autistas no sienten empatía. Yo, al igual que casi todos los autistas, creo que es al revés. [...] El autismo hace que mi vida sea estresante. Cuando todo es ensordecedor, la tensión aumenta.<sup>11</sup>

Cuando le diagnosticaron autismo, dice McKinney, se sintió «muy confusa». Pero pronto agradeció que le hubieran hecho el diagnóstico e inició el laborioso e incesante esfuerzo de asumir su situación:

Vivo siempre al borde del abismo. Y a veces me caigo por el precipicio y se produce una crisis. Y no pasa nada. Bueno, a lo mejor sí que pasa. Pero tiene que ser así. No me queda otra. [...] Tengo que seguir adelante. Debo estar atenta a las crisis

para poder cambiar de rumbo antes de que se produzcan. Tuve que hacer esfuerzos para alcanzar este grado de conciencia, pero, aun así, no siempre funciona.

[...] Hago lo mismo de la misma forma todo el tiempo. Enumero montones de objetos, me fijo en cosas que para casi todos carecen de importancia, y me agobio por imperfecciones insignificantes. Se me acumulan los pensamientos en la cabeza, una y otra vez. Frases, imágenes, recuerdos, ejemplos. Llegan a ser abrumadores. Los aprovecho en la medida de lo posible. Creo que por eso se me da bien mi trabajo. Y se me da muy bien. Me fijo en los pequeños detalles, en los matices que los demás pasan por alto. Encuentro la pauta en seguida.<sup>12</sup>

Al reflexionar sobre su vida, McKinney concluye:

No hay duda de que el autismo me complica la vida, pero también la hace más hermosa. Cuando todo es más intenso, entonces lo cotidiano, lo prosaico, lo típico, lo normal..., todo eso adquiere relevancia. No puedo hablar por ti ni por nadie, ya se trate del espectro o no. Todas nuestras experiencias son únicas. De todas formas, me parece importante encontrar la belleza. Reconozco que hay maldad, hay fealdad, hay desdén, hay ignorancia y hay crisis. Esas cosas son inevitables. Pero también hay bondad.<sup>13</sup>

Alrededor del 10% de los autistas tienen un cociente intelectual bajo, pero muchos poseen un don especial para la poesía, los idiomas, la música, el dibujo y la pintura, el cálculo, o para saber el día de la semana de cualquier fecha del calendario. En *Bright Splinters of the Mind*, un libro sobre sus investigaciones acerca del autismo, la psicóloga experimental Beate Hermelin observó que los investigadores están constantemente fascinados por el increíble talento que manifiestan esos *savants* autistas.<sup>14</sup> Una de las «sabias» autistas más conocidas es Nadia. Cuando era una niña pequeña, entre los cuatro y los siete años de edad, Nadia hizo una serie de dibujos que provocaron la admiración de todo el mundo, incluso de los expertos, y que eran comparables en belleza a las pinturas rupestres de hace treinta mil años. En el capítulo 6 hablaremos con más detalle de la capacidad creadora de los autistas.

Los científicos saben desde hace años que los genes desempeñan un papel importantísimo en el autismo. Los estudios sobre gemelos idénticos, que tienen el mismo perfil genético, demuestran que, si un gemelo padece autismo, el otro tiene un 90% de probabilidades de padecerlo también. En ningún otro trastorno del desarrollo se da una concordancia tan alta entre gemelos idénticos.

Ese sorprendente descubrimiento ha convencido a muchos científicos de que la forma más rápida de comprender los mecanismos cerebrales del autismo es centrándose en la genética de esta enfermedad. Cuando los científicos otean el paisaje genético y sepan cuáles son los factores de riesgo, estarán en mejores condiciones de averiguar sobre qué parte del cerebro actúan esos genes. Sin embargo, el autismo no es un trastorno sencillo, del tipo «un gen, una enfermedad».

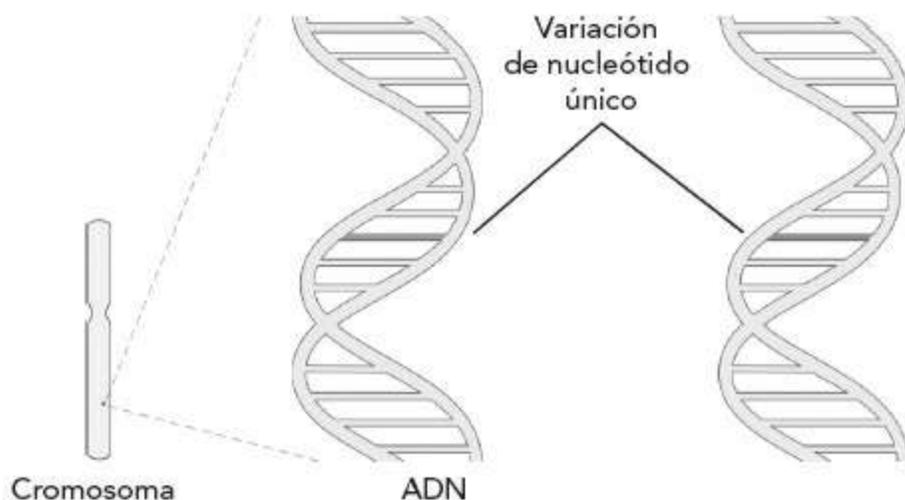
Al mismo tiempo, no es posible descartar los factores ambientales, pues el comportamiento está determinado por la relación entre los genes y el entorno. Incluso una mutación en un solo gen que siempre causa una enfermedad sufre en ocasiones la poderosa influencia del entorno. Tomemos el caso de la fenilquetonuria (PKU, por sus siglas en inglés), un simple trastorno metabólico que requiere la realización de una prueba tras el parto. Esa rara enfermedad genética afecta a una persona de cada quince mil, y en ocasiones deteriora gravemente las funciones cognitivas. Las personas que padecen esa dolencia tienen dos copias anómalas del gen causante del déficit o ausencia del aminoácido fenilalanina, que se encuentra en los alimentos ricos en proteínas (las personas que tienen una sola copia defectuosa de ese gen no sufren la PKU). Si el cuerpo no es capaz de descomponer la fenilalanina, esta se acumula en la sangre, produciendo una sustancia tóxica que impide el desarrollo normal del cerebro. Por suerte, el retraso mental se puede evitar por completo mediante una intervención ambiental increíblemente eficaz: restringiendo la cantidad de proteínas que comen las personas con riesgo de padecer PKU.

Los grandes progresos realizados en el estudio del ADN a gran escala permiten que los científicos tengan una panorámica más clara del paisaje genético. Esos adelantos técnicos han transformado nuestra interpretación del ADN; ahora sabemos que este varía de unas personas a otras y que algunas

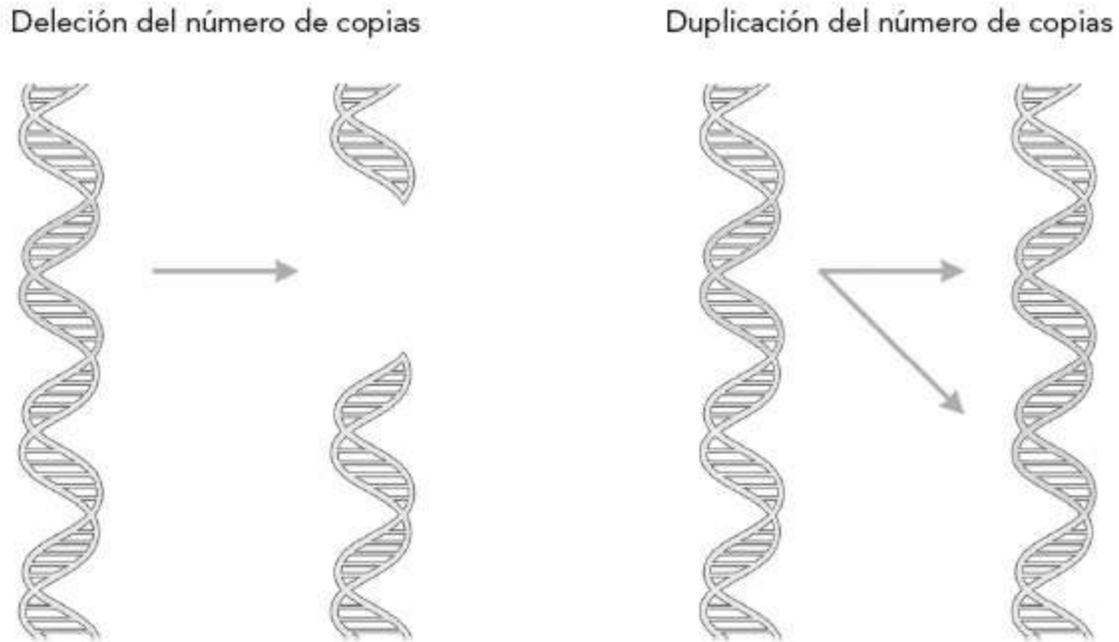
variaciones originan trastornos como los del espectro autista. Concretamente, la ciencia ha descubierto dos tipos desconocidos de aberraciones genéticas: las *variaciones en el número de copias* y las *mutaciones espontáneas*. Ambas influyen en la génesis del autismo, la esquizofrenia y otros complejos trastornos causados por mutaciones en más de un gen.

#### VARIACIONES EN EL NÚMERO DE COPIAS

Todos tenemos ligeras diferencias en las secuencias nucleotídicas de los genes (los nucleótidos, como vimos en el capítulo 1, son las moléculas que conforman el ADN). Esas pequeñas diferencias se denominan *variaciones de nucleótido único* (figura 2.6). Hace aproximadamente una década, los científicos descubrieron que en ocasiones también hay grandes diferencias en la estructura de los cromosomas. Esas raras diferencias estructurales se conocen como variaciones en el número de copias (figura 2.7). A veces nos falta un pequeño segmento de ADN en un cromosoma (delección del número de copias), o tenemos un segmento adicional de ADN (duplicación del número de copias). Las variaciones del número de copias disminuyen o incrementan el número de genes de un cromosoma (entre veinte y treinta), pero en ambos casos se aumenta el riesgo de padecer trastornos del espectro autista.



**Figura 2.6.** Variación de nucleótido único. Delección del número de copias Duplicación del número de copias

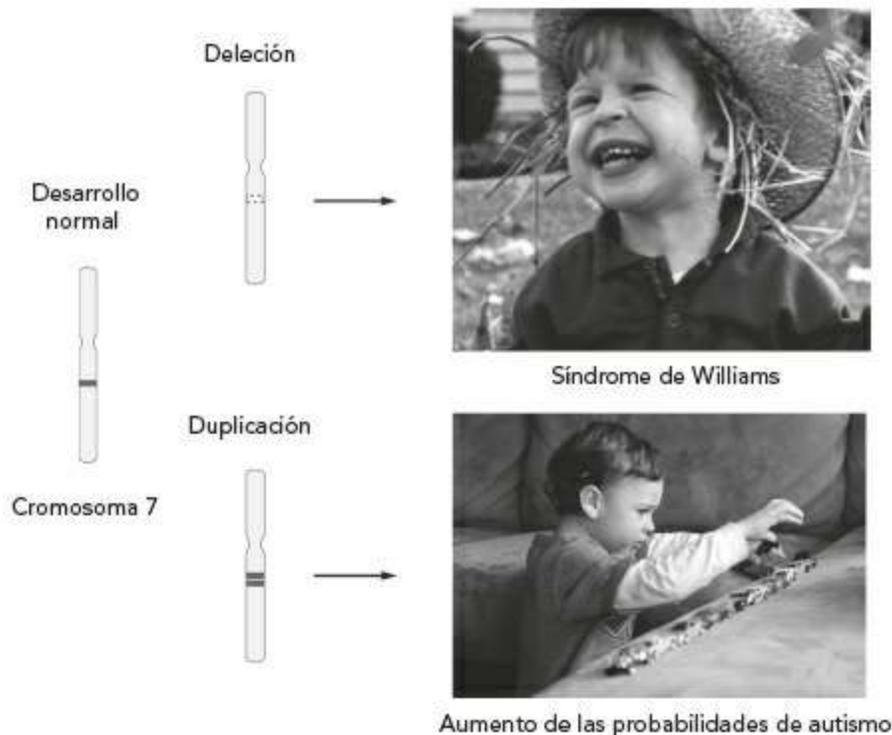


**Figura 2.7.** Variaciones del número de copias: delección y duplicación del ADN.

Gracias a la variación del número de copias nos hacemos una idea más clara de los genes específicos que influyen en el autismo, lo que a su vez nos permite comprender mejor la base molecular del comportamiento social. Un caso concreto son las variaciones del número de copias del cromosoma 7. Matthew State, que trabaja en la Universidad de California, en San Francisco, descubrió que tener una copia adicional de un segmento del cromosoma 7 hace que la gente corra mucho más peligro de desarrollar un trastorno del espectro autista. Sin embargo, cuando en esa misma región lo que se produce es una pérdida, el resultado es el síndrome de Williams.<sup>15</sup>

El síndrome de Williams es prácticamente una imagen especular invertida del autismo. Los niños que padecen ese trastorno genético son muy sociables (figura 2.8). Tienen un deseo casi irreprimible de hablar y comunicarse con los demás; son muy simpáticos y confiados, incluso con los extraños. Además, mientras que algunos niños autistas dibujan muy bien, los que sufren el síndrome de Williams suelen tener buen oído para la música.

De hecho, los niños con síndrome de Williams tienen dificultades para establecer relaciones visuoespaciales, lo que explicaría su incapacidad para dibujar. A diferencia de los autistas, los niños con síndrome de Williams tienen habilidades lingüísticas y se les da bien el reconocimiento facial; no les cuesta interpretar las emociones de los demás y calibrar sus intenciones.



**Figura 2.8.** Variaciones del número de copias: la deleción de un segmento concreto del cromosoma 7 causa síndrome de Williams, en tanto que la duplicación de ese segmento aumenta las probabilidades de desarrollar el trastorno del espectro autista.

Thomas Insel, antiguo director del Instituto Nacional de Salud Mental, argumenta que el contraste entre el autismo y el síndrome de Williams sugiere que el cerebro utiliza redes específicas para tipos específicos de funciones, como por ejemplo la interacción social. El mal funcionamiento de la red social hace que el cerebro compense ese defecto adquiriendo práctica en una red no social, lo que da como resultado las raras habilidades de los *savants* autistas.<sup>16</sup>

Resulta sorprendente que ese solo segmento, que contiene unos veinticinco de los aproximadamente veintiún mil genes del genoma, ejerza tanta influencia sobre el complejo comportamiento social. Ese tipo de descubrimientos supone para los científicos una meta muy específica que debería proporcionarles valiosos métodos para el desarrollo de nuevos tratamientos.

#### MUTACIONES ESPONTÁNEAS

El segundo mayor avance en el estudio de las alteraciones genéticas revelado por el desarrollo tecnológico es el reciente descubrimiento de que no todas las mutaciones están presentes en el genoma de nuestros padres. Algunas mutaciones se producen de manera espontánea en el esperma de los hombres adultos. Esas raras mutaciones espontáneas se denominan también mutaciones *de novo*, y un padre puede transmitírselas a sus hijos. Cuatro estudios casi simultáneos, realizados por científicos de Yale, la Universidad de Washington, el Broad Institute del MIT y el Cold Spring Harbor Laboratory, han descubierto que las mutaciones espontáneas aumentan considerablemente el riesgo de padecer autismo.<sup>17</sup>

Por otra parte, la cantidad de mutaciones espontáneas aumenta con la edad del padre. Un reciente estudio llevado a cabo por DeCode Genetics, una compañía islandesa de biotecnología, confirmó ese hallazgo mediante una técnica de secuenciación del genoma completo que analiza todo el ADN del genoma de una persona, no solo la porción codificadora de las proteínas.<sup>18</sup> Ese hecho es importante porque los científicos acaban de descubrir que el ADN no codificador del genoma, que antes se consideraba «chatarra», desempeña un papel importantísimo en las enfermedades complejas, porque activa y desactiva los genes.

La causa de que las mutaciones espontáneas aumenten con la edad es que las células germinales primordiales se dividen cada quince días. Esa constante división y copia del ADN da lugar a errores, cuya cantidad aumenta significativamente con la edad. Por tanto, un padre de veinte años tendrá, por término medio, veinticinco mutaciones espontáneas en el esperma, mientras

que un padre de cuarenta años tendrá sesenta y cinco mutaciones (figura 2.9). La mayoría de esos cambios son inocuos, pero algunos no: hoy en día se cree que las mutaciones espontáneas originan al menos el 10% de los casos de autismo. Las madres, al parecer, no causan autismo mediante mutaciones genéticas, ya que los óvulos, a diferencia del esperma, no se dividen y multiplican a lo largo de la vida; se generan antes de que nazca una mujer.

Las mutaciones espontáneas son de especial interés porque la incidencia del autismo se ha incrementado de manera considerable durante los últimos años. Gran parte de este repunte se debe probablemente a que ahora somos mucho más conscientes de ese trastorno y sabemos identificarlo mejor que hace cincuenta años. Pero otra parte de la explicación es que los padres tienen hijos a edades más avanzadas. Hoy en día sabemos que los padres mayores son más propensos a las mutaciones espontáneas en su esperma y tienen por tanto más probabilidades de transmitir esas mutaciones —con el consiguiente riesgo de autismo— a sus hijos.

También hay evidencias de que las mutaciones espontáneas en el esperma de un padre mayor predisponen a la esquizofrenia (figura 2.9) y al trastorno bipolar (como observó Bleuler hace un siglo, los esquizofrénicos comparten con los autistas algunos de los problemas sociales que caracterizan a estos). Además, sabemos que la esquizofrenia y el trastorno bipolar no los causan genes aislados. Así pues, la gama de posibles culpables genéticos del autismo parece ser común a esos trastornos psiquiátricos. No sabemos con exactitud cuántos genes influyen en el autismo, pero debe de haber al menos cincuenta, y es probable que haya varios cientos.



**Figura 2.9.** Influencia paterna: los investigadores analizaron el material genético de 78 niños islandeses y sus padres, incluidos 44 niños autistas. Los hijos de padres de más edad tendían a experimentar más mutaciones espontáneas, las cuales no están presentes en el genoma de ninguno de los progenitores.

Por último, las mutaciones espontáneas quizá expliquen otra interesante característica del autismo: este trastorno no está desapareciendo. Los adultos autistas son menos propensos a tener hijos que las personas neurotípicas, pero el número de niños a los que se les diagnostican trastornos del espectro autista no ha disminuido. Las mutaciones espontáneas en el esperma de los padres neurotípicos podría explicar la persistencia del autismo entre la población general.

#### LOS CIRCUITOS NEURONALES COMO BLANCO DE LAS MUTACIONES

Un estudio reciente reveló que el cerebro de los adolescentes autistas tiene demasiadas sinapsis.<sup>19</sup> Habitualmente, el exceso de sinapsis en el cerebro — las que no utilizamos— es eliminado mediante un proceso denominado *poda*

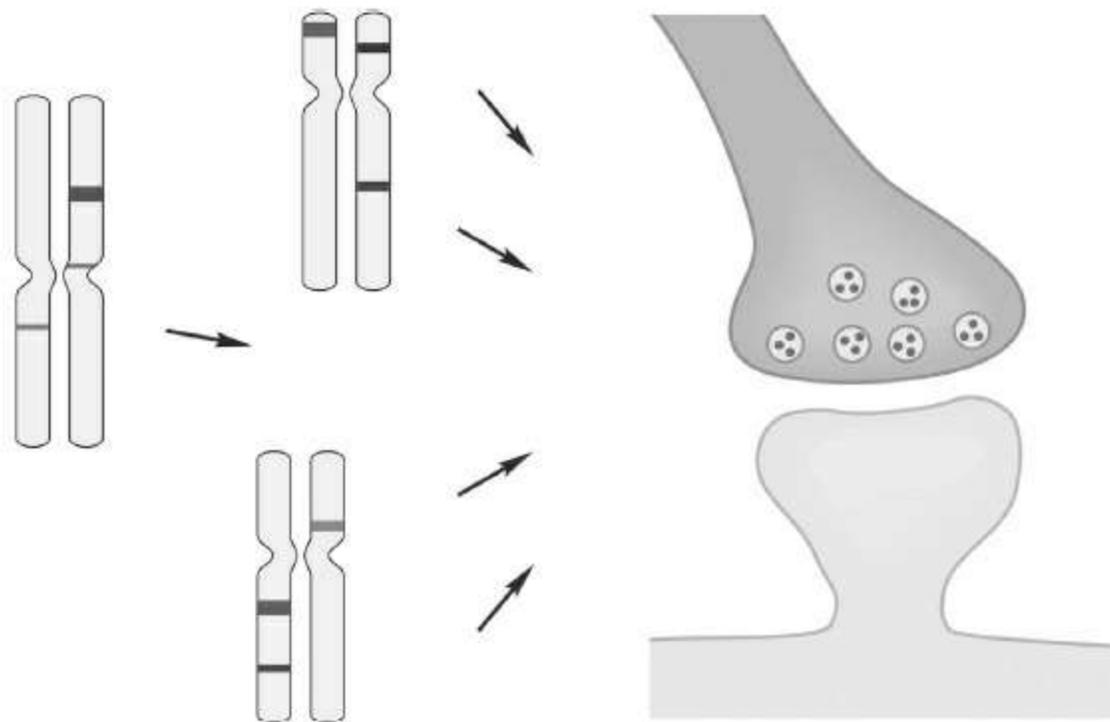
*sináptica*, que comienza en la primera infancia y alcanza su punto más alto en la adolescencia y la edad adulta temprana. La presencia de demasiadas sinapsis indica que no se han eliminado todas las sobrantes, lo que da lugar a una maraña de conexiones neuronales en vez de a unos circuitos ágiles y eficaces. Curiosamente, mientras que el autismo implica que la poda sináptica ha sido insuficiente, la esquizofrenia sugiere lo contrario, esto es, que ha sido excesiva, como veremos en el capítulo 4.

El proceso de cableado del cerebro en desarrollo es complejísimo e induce a numerosos errores. Por otra parte, casi la mitad de los genes están activos en el cerebro, y la formación de sinapsis entre las neuronas requiere una enorme cantidad de proteínas para que funcionen con normalidad. Las proteínas, recordarán, se sintetizan siguiendo las instrucciones que dan los genes. Si las mutaciones de esos genes interrumpen la composición o actividad de las proteínas normales en las sinapsis, es probable que sucedan varias cosas: que las sinapsis no funcionen adecuadamente, que las neuronas sean incapaces de comunicarse entre sí y que los circuitos neuronales se atasquen.

Las mutaciones genéticas que influyen en los trastornos del espectro autista pueden estar repartidas por los veintitrés pares de cromosomas. Con independencia de su ubicación, las mutaciones alteran los circuitos neuronales del cerebro social, y esas alteraciones terminan poniendo en peligro la teoría de la mente.

Algunas mutaciones desempeñan un papel protagonista en el funcionamiento de las sinapsis. De hecho, las mutaciones espontáneas se producen con más frecuencia en aquellos genes que especifican el código genético de las proteínas sinápticas. Ese hecho plantea la emocionante posibilidad de que el autismo y otros trastornos del desarrollo sean susceptibles de tratamiento. Dicho de otro modo, tal vez resulte posible tratar una enfermedad genética reparando las sinapsis defectuosas (figura 2.10).

Ello supone un cambio radical de pensamiento. En vez de ser enfermedades grabadas a fuego desde el nacimiento, los trastornos del desarrollo quizá sean reversibles o, al menos, tratables a lo largo de la vida.



**Figura 2.10.** Cientos de genes afectan al funcionamiento sináptico a lo largo de todo el genoma. Una mutación en cualquiera de esos genes, o en una combinación de ellos, podría producir un trastorno como el autismo. Mediante la elaboración de fármacos que se centren en las sinapsis, y no en ciertos genes concretos, quizá podríamos tratar estos complejos trastornos genéticos.

#### LA GENÉTICA Y EL COMPORTAMIENTO SOCIAL EN LOS MODELOS ANIMALES

La mayoría de los animales pasan al menos parte de la vida en asociación con otros de su misma especie. Reconocemos esa realidad mediante la forma en que hablamos de ellos: bancos de peces, bandadas de gansos o colmenas de abejas. Como es lógico, los animales se reconocen y se comunican entre sí, y muestran un comportamiento coherente. El naturalista E. O. Wilson percibió un patrón similar en el comportamiento social de muchos animales, incluso en el de aquellos que son muy diferentes. Cuando alguien hace una observación de ese tipo en el campo de la biología, ello significa por lo

general que la genética subyacente es muy antigua y arroja el mismo resultado en muchos animales distintos. De hecho, casi todos nuestros genes están presentes en otros animales.

Puesto que tanto el comportamiento social como los genes se conservan a lo largo de la evolución, los científicos que estudian las bases genéticas del comportamiento a menudo recurren a animales simples, como el diminuto gusano *Caenorhabditis elegans* y la *Drosophila* o mosca del vinagre. Cori Bargmann, una genetista de la Universidad Rockefeller que dirige actualmente la Iniciativa Chan Zuckerberg Science, estudia el *C. elegans*, que vive en la tierra y se alimenta de bacterias. Casi todos los miembros de esa especie quieren pasar el tiempo con sus congéneres. Aunque a veces se pasean solos, siempre regresan al grupo. Ese comportamiento no tiene que ver con la comida —que abunda en todas partes— ni con el apareamiento. Los animales son sociales; simplemente les gusta asociarse entre sí.

Algunos gusanos, sin embargo, son solitarios. Mientras se alimentan, se dispersan sobre un lecho de bacterias. La diferencia entre las variedades sociales y las solitarias se debe a una variante natural de un solo gen, achacable a un cambio en un solo nucleótido.<sup>20</sup>

En animales más complejos, la sociabilidad y la soledad también se relacionan en ocasiones con un solo gen. Mientras Thomas Insel estuvo en la Universidad Emory, él y sus colegas investigaron el papel de la hormona oxitocina en el topo de la pradera, un roedor similar a una rata.<sup>21</sup> Descubrieron que esa hormona estimula la producción de leche y regula el vínculo madre-hijo, así como otras conductas sociales. Para criar a sus camadas, los topos macho y hembra forman parejas duraderas. Esos vínculos se refuerzan mediante la liberación de oxitocina en el cerebro de la hembra durante el apareamiento y la secreción de una hormona semejante, la vasopresina, en el cerebro del macho. La vasopresina también influye en el comportamiento paterno.

Mientras que los machos de topo de la pradera forman parejas estables y ayudan a las hembras a criar los cachorros, los machos de una especie muy semejante, el *Microtus montanus*, crían abundante y promiscuamente, y no muestran ningún comportamiento paterno. La diferencia entre ambas especies guarda correlación con el número de receptores de vasopresina —de ahí la

cantidad de esa sustancia— en el cerebro del macho. Los topos de la pradera tienen grandes concentraciones de vasopresina en la zona del cerebro que se ocupa de la formación de parejas, en tanto que los topos de montaña no las tienen. En ambas especies, las variaciones de la concentración de oxitocina en zonas específicas del cerebro explican las diferencias en cuanto a la vinculación parental y de pareja.<sup>22</sup>

La creciente evidencia apunta al importante papel que desempeñan la oxitocina y la vasopresina en la formación de parejas y en la educación de los niños. La oxitocina es una hormona péptida que se produce en el hipotálamo y se libera en el torrente sanguíneo por medio de la glándula pituitaria posterior. La oxitocina regula la producción de leche materna en función de las necesidades del lactante. Por otra parte, esa hormona incrementa la interacción social positiva al aumentar la sensación de relajamiento, confianza, empatía y altruismo. Sarina Rodrigues, de la Universidad Estatal de Oregón, ha descubierto que las variaciones genéticas relativas a la producción de oxitocina afectan al comportamiento empático: a las personas que tienen menos cantidad de esa hormona en el cerebro les cuesta más trabajo interpretar los rostros y sentir pena por el sufrimiento de otras personas.<sup>23</sup>

Otras investigaciones sugieren que la oxitocina afecta a la cognición social.<sup>24</sup> Cuando se inhala, la hormona parece debilitar la respuesta a estímulos alarmantes. También se cree que favorece la comunicación positiva. En algunos casos raros, la inhalación nasal de oxitocina ha llegado a mejorar las habilidades sociales de personas autistas. La oxitocina aumenta la confianza y la disposición a asumir riesgos: cualidades esenciales para la amistad, el amor y la organización de la familia.

Como muestran esos estudios, algunas de las mismas hormonas —y, por tanto, los mismos genes— ayudan a mejorar el comportamiento social de las personas y los animales, sugiriendo que las mutaciones de esos genes tal vez sirvan para suavizar los trastornos del espectro autista. También se pueden explorar aspectos de la base biológica del autismo creando modelos animales de ese trastorno. David Sultzer y sus colegas de la UCLA han descubierto una droga que restaura la poda sináptica normal en los modelos de autismo en ratones, reduciendo así el «comportamiento autista» de los animales.<sup>25</sup> Es

evidente que los estudios genéticos con animales, así como con personas, resultan valiosísimos para comprender el fracaso de un sistema tan complejo como el cerebro social.

#### MIRAR AL FUTURO

Los científicos han pasado de buscar casi en la oscuridad a tener los instrumentos necesarios para hacer grandes progresos en la genética del autismo. Con las nuevas tecnologías que han aparecido durante los últimos años —capaces de secuenciar rápidamente genomas enteros, y con un coste económico muy inferior—, los científicos deberían ser capaces de identificar más genes del autismo en el futuro.

En esta investigación destacan cuatro aspectos. En primer lugar, cientos de genes distintos intervienen en los trastornos del espectro autista; no solo cientos de genes en una sola persona, sino también cientos de genes a lo largo y ancho de la población. En segundo lugar, si bien una mutación en un solo gen es la causante de algunos trastornos, como la enfermedad de Huntington, las mutaciones aisladas no originan la mayoría de los trastornos cerebrales, incluidos el autismo, la depresión, el trastorno bipolar y la esquizofrenia. En tercer lugar, si descubrimos los genes que provocan el autismo, iremos por el buen camino para comprender qué está fallando a escala celular y molecular. Los primeros descubrimientos genéticos sobre el autismo apuntaban a un mal funcionamiento de las sinapsis.

Por último, a medida que identificamos cuáles intervienen en el autismo, conocemos mejor los genes y las vías neuronales que dan lugar al cerebro social: los genes que nos convierten en los seres sociales que somos. Además, averiguaremos cómo interacciona la predisposición genética con los factores ambientales que originan trastornos específicos.

## Las emociones y la integridad del yo: la depresión y el trastorno bipolar

Todos pasamos por distintos estados de ánimo. De hecho, el lenguaje rebosa de pintorescas descripciones de cómo nos sentimos: «Me levanté de la cama con el pie izquierdo», «Se queja de vicio», «Se puso como unas castañuelas cuando le dieron el trabajo». En esos contextos, describimos cada emoción como un estado de ánimo temporal, que viene y va. Esos cambios de emoción son completamente normales y deseables. La conciencia emocional es importantísima para seguir viviendo y para abordar las complejidades de la existencia social.

El estado de ánimo de una persona suele ser pasajero y se manifiesta en respuesta a un estímulo específico. Un estado de ánimo, cuando se vuelve fijo y se prolonga en el tiempo, pasa a ser una *actitud*. Pensemos en la emoción como el tiempo que hace hoy y en la actitud como el clima predominante. Del mismo modo que el clima varía mucho en todo el planeta, así también varía la actitud predominante en cada persona. A algunos les gusta mostrar una disposición estable y alegre, mientras que otros ven el mundo a través de una lente oscura. Esas variaciones en la forma de afrontar el mundo (los psiquiatras las llaman *temperamento*) forman parte del tejido del comportamiento humano. Así pues, estamos hablando de la biología del yo en su sentido más profundo y personal.

Los trastornos psiquiátricos se caracterizan por una exageración del comportamiento normal, de modo que si experimentamos un cambio de actitud persistente e inusitado, o si lo observamos en otra persona, deberíamos preocuparnos. Las alteraciones actitudinales son estados de

ánimo generalizados y duraderos; son emociones extremas que influyen en la perspectiva de vida y afectan al comportamiento. Por ejemplo, la depresión es una forma extrema de melancolía o tristeza, acompañada de una falta de energía y emoción, en tanto que las manías son una forma extrema de euforia e hiperactividad. En el trastorno bipolar se alternan esos dos extremos.

En este capítulo examinaremos la influencia que ejercen las emociones en la vida cotidiana y en el sentido de identidad. Luego analizaremos las características de la depresión y del trastorno bipolar, con el fin de averiguar qué nos dicen acerca de nosotros mismos. Estudiaremos algunos progresos científicos significativos que apuntan a las causas de la depresión y del trastorno bipolar y que han sido el origen de prometedoras técnicas para el tratamiento de esas patologías. Examinaremos la importancia de la psicoterapia para las personas con trastornos emocionales, tanto aislada como en combinación con fármacos. Por último, analizaremos la contribución de los genes a las alteraciones del humor. Esos descubrimientos hacen hincapié en el vínculo vital que hay entre la investigación de los trastornos cerebrales y nuestra comprensión de cómo funciona un cerebro emocionalmente sano.

## EMOCIÓN, ACTITUD E IDENTIDAD

La amígdala, una estructura situada en cada uno de los lóbulos temporales del cerebro, se encarga de coordinar las emociones. Ese órgano está conectado a otras estructuras, entre las que se encuentran el hipotálamo y el córtex prefrontal. El hipotálamo regula el ritmo cardíaco, la presión arterial, los ciclos del sueño y otras funciones corporales que influyen en las reacciones emocionales. En cuanto mecanismo regulador, esa región del encéfalo es la ejecutora de las emociones, incluidas la felicidad, la tristeza, la agresividad, el erotismo y el apareamiento. El córtex prefrontal, que es la sede de la función ejecutiva y de la autoestima, regula las emociones y su influencia sobre el pensamiento y la memoria. Como veremos más adelante, las conexiones entre esas estructuras explican las diversas manifestaciones físicas y psicológicas de los trastornos emocionales.

Las emociones forman parte del sistema de alerta del cerebro y están estrechamente relacionadas con los primitivos mecanismos de supervivencia. Como señaló Charles Darwin, las emociones forman parte de un sistema prelingüístico de comunicación social que compartimos con otros mamíferos. De hecho, aun contando con una extraordinaria facilidad para el lenguaje, usamos las emociones a diario para comunicar nuestros deseos y supervisar nuestro entorno social. Cuando las emociones indican que una situación es peligrosa o que no se desarrolla favorablemente, experimentamos sensaciones de ansiedad, irritabilidad y desconfianza, a menudo seguidas de tristeza. En el otro extremo del espectro, el enamoramiento y otras emociones positivas nos producen una agradable sensación de energía y optimismo renovados.

Nuestra experiencia emocional subjetiva está cambiando constantemente mientras el cerebro supervisa las oportunidades y las tensiones de un mundo social cambiante y busca la respuesta adecuada. Sin esas valoraciones emocionales, veríamos el mundo como una serie de acontecimientos aleatorios sin ningún punto de referencia, es decir, sin ningún sentido de identidad.

Los trastornos emocionales son enfermedades cerebrales que aquejan a la integridad del yo, ese conjunto de emociones vitales, recuerdos, creencias y comportamientos que nos hacen únicos. A causa precisamente del papel protagonista de las emociones en nuestra forma de pensar y en nuestros sentimientos —y a causa de que sufrimos cambios de humor todos los días—, nos cuesta tanto identificar y aceptar una alteración del ánimo como algo potencialmente anormal. Esa misma dificultad explica por qué algunas personas con alteraciones del ánimo suelen estar estigmatizadas. Simple y llanamente, pese a los progresos de la ciencia y la medicina, muchas personas siguen pensando que las alteraciones del ánimo se deben a una debilidad personal, a un mal comportamiento, y no a un conjunto de enfermedades.

Emil Kraepelin, a quien mencionamos en el capítulo 1, fue el fundador no solo de la psiquiatría científica moderna, sino también de la psicofarmacología, es decir, el estudio del efecto que producen los fármacos en el ánimo, el pensamiento y la conducta. En 1883, Kraepelin publicó *Kompendium der Psychiatrie*, la primera edición de lo que luego ampliaría en los volúmenes de su magnífico manual *Psychiatrie: ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte*. En 1891 comenzó a enseñar en la Universidad de Heidelberg y más tarde se trasladó a la Universidad de Múnich. Kraepelin sostenía que las enfermedades mentales son totalmente biológicas y que tienen una base hereditaria; aún es más, insistía en que los diagnósticos psiquiátricos deberían basarse en los mismos criterios que los diagnósticos de otros campos de la medicina.

Kraepelin se había propuesto un objetivo difícil. En su época era imposible confirmar los diagnósticos de las enfermedades psiquiátricas mediante la autopsia porque esas enfermedades no dejan marcas significativas en el cerebro, y las neuroimágenes no aparecieron hasta un siglo después. A falta de imágenes y marcadores biológicos, Kraepelin hubo de basar sus diagnósticos en las observaciones clínicas.

Para orientar sus observaciones, Kraepelin confió en los tres criterios habituales de la medicina general: cuáles son los síntomas de la enfermedad, qué curso sigue y cuál es el resultado final.

Aplicando esos criterios a las enfermedades mentales, Kraepelin distinguió dos grandes grupos de trastornos psicóticos: los trastornos del pensamiento y los trastornos del ánimo. Llamó *demencia precoz* a los trastornos del pensamiento —la demencia de los jóvenes— porque esas alteraciones se manifiestan antes que otras demencias, como el alzhéimer, y llamó *enfermedades maníaco-depresivas* a los trastornos del ánimo, porque estos se manifiestan como estados depresivos o estados eufóricos. Ahora denominamos *esquizofrenia* a la demencia precoz, y *trastorno bipolar* a la enfermedad maníaco-depresiva. Cuando nos referimos exclusivamente a los estados depresivos, sin ningún componente maníaco, hablamos de *depresión mayor* o *depresión unipolar*. La mayoría de los pacientes con trastornos depresivos son unipolares.

Las diferencias que observó Kraepelin entre los dos principales trastornos psiquiátricos —la esquizofrenia y la bipolaridad— se mantienen hasta nuestros días. Sin embargo, puesto que ciertos estudios recientes sugieren que algunos genes influyen en ambos tipos de trastornos, ahora nos percatamos de que tal vez se solapen. Quizá haya también solapamiento entre esos trastornos y el autismo, que fue reconocido plenamente medio siglo después de la publicación de la obra de Kraepelin.

Los trastornos del pensamiento y los trastornos del ánimo no solo afectan a las personas de manera diferente, sino que siguen rumbos distintos y tienen resultados diversos. La esquizofrenia se caracteriza por un declive cognitivo que comienza con el primer episodio patológico, habitualmente durante la juventud, y se prolonga a lo largo de la vida, a menudo sin remisión. Los trastornos del ánimo, por el contrario, suelen ser episódicos, y se manifiestan con intervalos de varios meses o incluso años. La depresión mayor comienza por lo general hacia los veinte años de edad, en tanto que el trastorno bipolar se presenta con frecuencia hacia el final de la adolescencia. La duración media de la remisión en la depresión mayor es de unos tres meses, lo que indica que, al menos al principio, los cambios que se producen en los circuitos neuronales y en las funciones cerebrales que originan la depresión son reversibles. A medida que envejece la persona, los episodios depresivos tienden a durar más tiempo y los intervalos de remisión se acortan. Las personas que padecen trastornos del ánimo llegan a encontrarse muy bien durante los períodos de remisión, y el resultado de esos trastornos suele ser más favorable que el de la esquizofrenia.

Puesto que afectan a los circuitos neuronales de muchas zonas del cerebro, los trastornos del ánimo también producen cambios en el dinamismo, en las pautas del sueño y en el pensamiento. Muchas personas deprimidas, por ejemplo, tienen problemas para conciliar el sueño y para mantenerlo; otras duermen de un tirón, sobre todo si son más retraídas que ansiosas. La falta de sueño, que aumenta la actividad de la amígdala, llega a provocar episodios maníacos en algunas personas que padecen trastorno bipolar.

Los tratamientos para personas con trastornos psiquiátricos han mejorado con altibajos desde que Philippe Pinel les quitó las cadenas a los pacientes de la Salpêtrière. Hubo de transcurrir un siglo hasta que Kraepelin sacó partido de la insistencia de Pinel en que los trastornos psiquiátricos son de naturaleza médica y en que la herencia desempeña un papel muy importante en ellos. Otro tanto llevó que los tratamientos humanitarios de Pinel calasen en la psicoterapia. Desde entonces hemos desarrollado nuevas formas de psicoterapia, nuevos tratamientos farmacológicos y un mayor conocimiento biológico de cómo actúan e interaccionan esas terapéuticas. Un elemento esencial del tratamiento es la comprensión y aceptación de que los trastornos psiquiátricos son crónicos. Por consiguiente, las personas que padecen trastornos emocionales deben ser conscientes en todo momento de sus sentimientos y sus estados de ánimo.

En este capítulo examinaremos la depresión y el trastorno bipolar por separado, con el fin de observar qué nos revelan los trastornos emocionales acerca de los estados de ánimo normales.

## LA DEPRESIÓN

La depresión fue identificada por primera vez en el siglo V a. C. por Hipócrates, que fue uno de los médicos más influyentes de la historia, considerado generalmente como el padre de la medicina occidental. Los médicos de entonces no creían que las enfermedades afectaran a órganos concretos. Antes bien, defendían la teoría de que todas las enfermedades se deben a un desequilibrio de los cuatro «humores», o fluidos, del cuerpo: la sangre, la flema, la bilis y la atrabilis o bilis negra. Así pues, Hipócrates pensaba que la depresión se debía a un exceso de atrabilis. De hecho, el término griego antiguo para denominar la depresión, *melancolía*, significa «bilis negra».

Las características clínicas de la depresión las resumió bien William Shakespeare, ese fino observador de la mente humana, cuyo Hamlet declara: «¡Cuán fatigado ya de todo, juzgo molestos, insípidos y vanos los placeres del mundo!». Los síntomas más comunes de la depresión son sentimientos de

continua tristeza e intensa angustia mental, acompañados de desesperanza, impotencia e inutilidad. A menudo esos sentimientos nos llevan a rehuir la compañía de los demás; a veces nos hacen pensar en el suicidio, o intentar cometerlo. En algún momento de la vida, aproximadamente el 5% de la población mundial sufre una depresión mayor, incluidos 20 millones de estadounidenses;\* se trata de la primera causa de invalidez en las personas con edades comprendidas entre los quince y los cuarenta y cinco años.

Las personas que sufren depresión suelen describir una sensación de intenso sufrimiento psíquico e incomunicación. En *Esa visible oscuridad*, unas memorias sobre sus experiencias depresivas, el novelista y ensayista William Styron escribió: «El dolor es constante, y lo que hace que la enfermedad resulte insoportable es el conocimiento previo de que no hay curación; ni al cabo de un día ni de una hora ni de un mes ni de un minuto». <sup>1</sup>

Hoy sabemos que la depresión no se debe a la bilis negra, sino a una serie de cambios en la química del cerebro. Sin embargo, aún no comprendemos bien los mecanismos que producen esos cambios. Los científicos han hecho grandes progresos, como veremos más adelante, pero la depresión es un trastorno complejo. En realidad, es probable que la depresión no sea una sola alteración de la salud, sino varios trastornos diferentes, con distintos grados de intensidad y distintos mecanismos biológicos.

## LA DEPRESIÓN Y EL ESTRÉS

Los acontecimientos muy estresantes —la muerte de un ser querido, la pérdida de un trabajo, una mudanza repentina o el rechazo en una relación sentimental— pueden desencadenar la depresión. Al mismo tiempo, la depresión puede causar o exacerbar el estrés. Andrew Solomon (figura 3.1), profesor de psicología clínica de la Universidad de Columbia y un excelente escritor, describe el comienzo de una depresión tras sufrir varios acontecimientos estresantes en su propia vida:

Siempre me había considerado bastante duro, fuerte y capaz de afrontar cualquier cosa. Y entonces perdí una serie de cosas que me importaban mucho. Mi madre se murió. Mi novia y yo rompimos, y se torcieron otros asuntos. Conseguí superar esas

crisis más o menos intacto. Más tarde, al cabo de un par de años, de repente empecé a sentirme aburrido casi todo el tiempo. [...] Recuerdo concretamente que, al llegar a casa y escuchar los mensajes que había en el contestador, me sentía cansado en vez de alegrarme de tener noticias de mis amigos, y pensaba: «Eso supone llamar a un montón de personas». Acababa de publicar mi primera novela, que tuvo muy buenas críticas. Pero me importaba un bledo. Siempre había soñado con publicar una novela y ya lo había conseguido, pero lo único que sentía era indiferencia. Esa situación se prolongó durante bastante tiempo. [...]

Entonces [...] todo empezó a parecerme un esfuerzo abrumador. Pensaba para mí: «Oh, debería comer algo». Y luego pensaba: «Pero tengo que sacar la comida. Y ponerla en un plato. Y cortarla. Y masticarla. Y tragármela». [...] Sabía que lo que me estaba pasando era una estupidez. Sin embargo, era real y físico e intenso, y yo me sentía atenazado. A medida que transcurría el tiempo, me di cuenta de que hacía menos cosas, salía menos, me relacionaba menos con otras personas, pensaba menos y sentía menos.

Y entonces apareció la ansiedad. [...] Lo más espantoso de la depresión es la sensación de que nunca vas a salir a flote. Si consigues aliviar esa sensación, entonces la situación, aunque dolorosa, es soportable. Pero, si alguien me dijera que iba a tener una ansiedad aguda durante todo el mes, me suicidaría, porque cada segundo de desasosiego es insoportablemente atroz. Es la constante sensación de estar completamente aterrorizado, pero sin saber de qué tienes miedo. Se parece a la impresión que te produce tropezar o resbalar, a la sensación de estar cayéndote antes de darte de bruces contra el suelo. Esa sensación dura aproximadamente un segundo y medio. La fase de ansiedad de mi primera depresión duró seis meses. Fue increíblemente paralizante. [...]

Me puse cada vez peor hasta que un día me desperté y creí que me había dado un infarto. Recuerdo estar tumbado en la cama, pensando que nunca lo había pasado tan mal en la vida y que debería llamar a alguien. Miré al teléfono que tenía en la mesita de noche, pero no podía alcanzarlo para marcar un número. Me quedé allí tumbado durante cuatro o cinco horas, mirando fijamente al teléfono. Y al final este sonó. Conseguí contestar: «Me encuentro muy mal». Fue entonces cuando solicité antidepresivos y empecé a tomarme en serio la enfermedad.<sup>2</sup>



**Figura 3.1.** Andrew Solomon.

La depresión y el estrés parecen producir los mismos cambios bioquímicos en el cuerpo: activan el eje hipotalámico-hipofisario-adrenal (HHA) del sistema neuroendocrino, haciendo que la glándula suprarrenal libere cortisol, que es la principal hormona del estrés. Si bien la liberación de cortisol durante un breve período de tiempo es beneficiosa —aumenta la atención como respuesta a una posible amenaza—, la liberación de cortisol a largo plazo en casos de depresión mayor y estrés crónico resulta perjudicial, pues propicia cambios relativos al apetito, el sueño y la energía que experimentan las personas deprimidas o muy estresadas.

Las concentraciones excesivas de cortisol destruyen las conexiones sinápticas entre las neuronas del hipocampo, la zona del cerebro más importante para la memoria, así como las neuronas del córtex prefrontal, que regula la voluntad de vivir e influye en la toma de decisiones y en la

memoria. El deterioro de las conexiones sinápticas en esas zonas da lugar al aplanamiento de las emociones y a la falta de memoria y concentración que caracterizan la depresión mayor y el estrés crónico. Muchos estudios imagenológicos de personas con depresión muestran un descenso del tamaño y de la cantidad totales de las sinapsis entre las neuronas del córtex prefrontal y del hipocampo; se han registrado cambios semejantes en algunos estudios *post mortem*. Además, los estudios con ratas y ratones revelan que, cuando se los somete a estrés, también esos animales pierden conexiones sinápticas en el hipocampo y en el córtex prefrontal.

Los modelos animales han hecho valiosas aportaciones al circuito neuronal del miedo que se oculta bajo el estrés. Los estudios revelan que tanto el miedo instintivo como el adquirido buscan la amígdala y el hipotálamo. La amígdala, como sabemos, determina qué emoción nos embarga en un momento dado, y el hipotálamo la aviva. Cuando la amígdala requiere una reacción de miedo, el hipotálamo activa el sistema nervioso simpático, el cual eleva el ritmo cardíaco, la presión sanguínea y la secreción de hormonas del estrés, regulando el erotismo, la agresividad, la defensa y la huida.

Todos esos hallazgos concuerdan con la idea de que el estrés prolongado, que propicia la liberación a largo plazo de cortisol y la consiguiente pérdida de conexiones sinápticas, es un elemento importante de los trastornos depresivos, incluida la fase depresiva del trastorno bipolar.

#### EL CIRCUITO NEURONAL DE LA DEPRESIÓN

Hasta hace relativamente poco tiempo, los trastornos psiquiátricos eran muy difíciles de relacionar con zonas específicas del cerebro. Pero las actuales técnicas de imagenología cerebral, concretamente la PET y la IRMf, permiten a los científicos identificar al menos algunos elementos del circuito neuronal que causan la depresión. Al examinar ese circuito de manera sistemática en pacientes que se han ofrecido como voluntarios para los estudios, los científicos han llegado a comprender qué patrones de la actividad neuronal se ven afectados, y por tanto pueden examinar los efectos de las drogas

antidepresivas y de la psicoterapia en esas pautas anormales de actividad. Además, las últimas tecnologías imagenológicas permiten a los científicos identificar los marcadores biológicos del cerebro que indican qué pacientes necesitan solo psicoterapia y cuáles requieren tanto tratamiento farmacológico como psicoterapia.

Helen Mayberg, una neuróloga que trabaja actualmente en la Universidad Emory, descubrió que el circuito neuronal de la depresión tiene varios nodos, dos de los cuales son de una importancia fundamental: el área cortical 25 (la corteza cingulada subcallosa) y la ínsula anterior derecha.<sup>3</sup> El área 25 es una región en la que confluyen el pensamiento, el control motor y los impulsos; también es abundante en neuronas que producen transportadores de la serotonina: proteínas que eliminan la serotonina de las sinapsis. Esa cuestión es importante porque la serotonina es un neurotransmisor modulador liberado por una clase de células nerviosas que sirven para regular el estado de ánimo. Los neurotransmisores moduladores no solo transmiten impulsos desde una célula hasta la siguiente, sino que también «sintonizan» circuitos o regiones enteras. Los transportadores de serotonina son especialmente activos en el caso de las personas deprimidas, y a ellos se debe el decremento de la serotonina en el área 25. El segundo nodo fundamental —la ínsula anterior derecha— es una región donde confluyen la conciencia de sí mismo y la experiencia social. La ínsula anterior está conectada con el hipotálamo, lo que sirve para regular el sueño, el apetito y la libido, así como con la amígdala, el hipocampo y el córtex prefrontal. La ínsula anterior derecha recibe información de los sentidos acerca del estado fisiológico del cuerpo y, en respuesta, genera emociones que dan forma a nuestras acciones y decisiones.

Otra estructura cerebral que está constantemente implicada en los trastornos depresivos y bipolares es el «giro» o circunvolución cerebral de la corteza cingulada anterior. Esta estructura discurre en paralelo al cuerpo calloso, esto es, el haz de fibras nerviosas que conecta los hemisferios izquierdo y derecho. El giro cingulado anterior se divide funcionalmente en dos regiones. Se cree que una región (la subdivisión rostral y ventral) interviene en los procesos emocionales y en las funciones autónomas; tiene numerosas conexiones con el hipocampo, la amígdala, el córtex prefrontal

orbital, la ínsula anterior y el núcleo accumbens, que constituye una parte importante de la recompensa dopamínica y del circuito del placer, como veremos en el capítulo 9. Se cree que la otra región (la subdivisión caudal) interviene en los procesos cognitivos y en el control del comportamiento; está conectada con las áreas dorsales de la corteza prefrontal, la corteza motora secundaria y la corteza cingulada posterior.

Ambas regiones se comportan de manera anormal en aquellas personas que padecen trastornos del ánimo, lo que explica la diversidad de síntomas emocionales, cognitivos y conductuales. La región que se ocupa de las emociones presenta una hiperactividad continua durante los episodios de depresión mayor y durante la fase depresiva del trastorno bipolar. De hecho, como veremos más adelante, el éxito del tratamiento con antidepresivos está relacionado con la disminución de la actividad en una parte concreta de esa región: el área subgenual del giro cingulado anterior.

#### LA FALTA DE CONEXIÓN ENTRE EL PENSAMIENTO Y LAS EMOCIONES

Al mismo tiempo que observó hiperactividad en el área 25, Mayberg observó también hipoactividad en otras partes de la corteza prefrontal de los pacientes con depresión.<sup>4</sup> La corteza prefrontal, como hemos visto, es la que coordina la concentración, la toma de decisiones, el juicio y la planificación; está conectada directamente con la amígdala, el hipotálamo, el hipocampo y el córtex insular, y cada una de esas regiones, a su vez, se conecta directamente con el área 25. La comunicación entre esas áreas del cerebro utiliza las emociones y el pensamiento para ayudarnos a planificar el día y reaccionar de manera sana al mundo que nos rodea.

La imagenología anatómica ha revelado diversos cambios en la estructura del cerebro que quizá expliquen algunos de los síntomas que presentan las personas con trastornos del ánimo. Por ejemplo, la imagenología ha probado que los pacientes con depresión tienen una amígdala más grande, y que quienes sufren depresión, trastorno bipolar y ansiedad muestran un aumento de la actividad de la amígdala. Los científicos sugieren que la hiperactividad de la amígdala tal vez explique la

desesperanza, la tristeza y la angustia que sienten las personas con depresión. Gracias a la imagenología también se ha descubierto que, al igual que muchos otros trastornos, la depresión influye en la disminución del tamaño y la cantidad de las sinapsis del hipocampo; de hecho, los episodios depresivos prolongados están relacionados con la reducción del volumen de este. Esa correlación explicaría los problemas de memoria que tienen las personas con depresión. El funcionamiento defectuoso del hipotálamo, como muestran las imágenes del cerebro, quizá explique en parte la pérdida del deseo que manifiestan las personas deprimidas, tanto si se trata del deseo sexual como de las ganas de comer. Por último, el funcionamiento defectuoso del córtex insular —una estructura que interviene en las sensaciones corporales— tal vez aclare por qué a las personas deprimidas les falta vitalidad, por qué a menudo se sienten muertas por dentro.

Las investigaciones sobre la depresión sugieren que, cuando el área 25 se vuelve hiperactiva, los componentes del circuito neuronal que se ocupa de las emociones están literalmente desconectados del cerebro pensante, lo que conduce a una pérdida de identidad personal. Los estudios imagenológicos que realizó Mayberg muestran en qué parte del circuito se producen esas rupturas y nos ayudan a comprender por qué la depresión causa sensaciones corporales que los pacientes no saben ubicar o sobre las que no pueden ejercer ninguna acción consciente.<sup>5</sup>

## EL TRATAMIENTO DE LA DEPRESIÓN

La razón más importante para desarrollar tratamientos eficaces contra la depresión es la prevención del suicidio. La depresión representa más de la mitad de los 43.000 suicidios que se producen en Estados Unidos todos los años. Además, casi el 15% de las personas deprimidas se suicidan. Ese porcentaje es muy superior al índice de suicidios entre personas con enfermedades terminales, iguala la tasa de homicidios entre la población general y ha superado ya el índice de muertes en accidentes de tráfico en Estados Unidos. Aunque la depresión la padece el doble de mujeres que de hombres, y aunque las mujeres «intentan» suicidarse tres veces más que los

hombres, estos tienen tres o cuatro veces más probabilidades de matarse porque suelen utilizar métodos más contundentes —pegarse un tiro, saltar desde un puente, arrojarse a la vía del tren—, y esos métodos son por lo general mortales.

## TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS

Los primeros fármacos para tratar la depresión se descubrieron por casualidad. Esa coincidencia casual no solo resultó providencial para los pacientes, sino que también permitió comprender los primeros aspectos bioquímicos de las alteraciones que causan la depresión.

En 1928, Mary Bernheim, una licenciada del Departamento de Bioquímica de la Universidad de Cambridge, en Inglaterra, descubrió la monoaminoxidasa (MAO), una enzima que descompone una clase de neurotransmisores conocidos como monoaminas<sup>6</sup> (los neurotransmisores, como hemos visto, son mensajeros químicos que las neuronas liberan en las sinapsis para comunicarse con otras neuronas). El descubrimiento de Bernheim dio lugar a la preparación de un fármaco llamado iproniazida, que se utilizaba para el tratamiento de la tuberculosis. En 1951, los médicos y las enfermeras que trabajaban en la planta de tuberculosis del Sea View Hospital de Staten Island (Nueva York) observaron que los pacientes que tomaban iproniazida parecían menos aletargados y mucho más felices que los que no tomaban ese medicamento. Posteriores ensayos clínicos revelaron que la iproniazida tenía efectos antidepresivos. Poco después se descubrió que la imipramina, una droga desarrollada inicialmente para tratar la esquizofrenia, también aliviaba los síntomas de la depresión bloqueando la recaptación de las monoaminas en las terminaciones nerviosas. La *recaptación* es un proceso que recicla los neurotransmisores e interrumpe la sintomatología.

Los efectos antidepresivos de la iproniazida y la imipramina indicaban que las monoaminas tenían algún tipo de relación con la depresión. Pero ¿cuál?

Los investigadores descubrieron que la monoaminoxidasa descompone y regula la degradación que se produce en las sinapsis de dos neurotransmisores: la noradrenalina y la serotonina. Sin la cantidad suficiente de esos neurotransmisores, las personas muestran síntomas de depresión. Los científicos llegaron a la conclusión de que inhibiendo la acción de la enzima que elimina el transmisor monoaminérgico de las sinapsis, queda en estas más noradrenalina y serotonina, aliviando así los síntomas de la depresión. De ese modo surgió la idea de utilizar los inhibidores de la monoaminoxidasa para el tratamiento de la depresión. Posteriormente, los investigadores descubrieron que la iproniazida y la imipramina también aumentan la cantidad y el tamaño de las sinapsis del hipocampo y de la corteza prefrontal, esto es, las regiones del cerebro en que las conexiones sinápticas se ven afectadas por el estrés y la depresión.

La comprensión del funcionamiento de esos dos antidepresivos hizo posible el desarrollo de la *hipótesis monoaminérgica*, según la cual la depresión se debe a una reducción parcial de la noradrenalina o la serotonina, o de ambas. Esa hipótesis también aclaró el misterio que rodeaba a la reserpina, que se había usado en la década de 1950 para tratar la hipertensión y que provocaba depresión en el 15% de las personas que la tomaban. La reserpina, al parecer, también disminuye la noradrenalina y la serotonina del cerebro.

La hipótesis monoaminérgica de la depresión fue modificada en la década de 1980 mediante la introducción de otras drogas, como la fluoxetina (Prozac), que se conocen como «inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina» (ISRS). Esos fármacos aumentan las concentraciones de serotonina en las sinapsis, al bloquear la recaptación de serotonina y no actúan sobre la noradrenalina. Ese hallazgo permitió concluir a los científicos que la depresión está relacionada específicamente con la reducción de serotonina y no con la disminución de noradrenalina.

Con el tiempo, sin embargo, los científicos se dieron cuenta de que el tratamiento de la depresión consiste en algo más que inundar de serotonina las sinapsis. Para empezar, el incremento de serotonina no hacía que todos los pacientes se sintieran mejor. Inversamente, la reducción de serotonina no siempre empeoraba los síntomas de las personas deprimidas, como tampoco

causaba depresión en todas las personas sanas. Por otra parte, algunos antidepresivos, como el Prozac, aumentan muy deprisa el nivel de serotonina en las personas deprimidas, pero estas tardan varias semanas en mostrar alguna mejoría en cuanto al estado de ánimo o a las conexiones sinápticas. La hipótesis monoaminérgica, si bien no consiguió explicar plenamente la biología de la depresión, incentivó la realización de muchos estudios sobre el cerebro y sirvió para aclarar el papel fundamental de la serotonina en la regulación del ánimo. De este modo, esa hipótesis mejoró considerablemente la vida de muchas personas con depresión.

Puesto que los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina tardan unas dos semanas en hacer efecto —una demora que puede dar lugar a intentos de suicidio—, y puesto que una cantidad significativa de pacientes no reaccionan en modo alguno a esos inhibidores de la recaptación, la fabricación de nuevos fármacos era absolutamente necesaria. Pero, pese a los muchos esfuerzos que se llevaron a cabo, hubieron de transcurrir veinte años hasta que se descubrió un medicamento de acción rápida para el tratamiento de la depresión.

Ese fármaco fue la ketamina, un anestésico de uso veterinario. La ketamina, cuyo mecanismo de acción fue descubierto por Ronald Duman y George Aghajanian, de la Facultad de Medicina de Yale,<sup>7</sup> actúa en cuestión de horas en aquellas personas con depresión resistente al tratamiento. Aún es más, el efecto de esa sola dosis llega a durar varios días. Al parecer, la ketamina también hace desaparecer las ideas suicidas, y ahora se está investigando como posible tratamiento a corto plazo para combatir los episodios depresivos de los pacientes con trastorno bipolar.

La ketamina no funciona de la misma manera que los antidepresivos tradicionales. En primer lugar, la ketamina se centra en el glutamato, no en la serotonina. Para comprender la importancia de esa cuestión, primero hay que saber que los neurotransmisores se dividen en dos categorías: mediadores y moduladores. Los *neurotransmisores mediadores* son liberados por una neurona de las sinapsis y actúan directamente sobre la célula diana, ya sea estimulándola o inhibiéndola. El glutamato es el transmisor excitativo más común, y el ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA, por sus siglas en inglés) es el

transmisor inhibitor más frecuente. Los *neurotransmisores moduladores*, por otra parte, sintonizan la acción de los neurotransmisores excitativos e inhibidores. La dopamina y la serotonina son neuromoduladores.

Puesto que la ketamina actúa sobre el glutamato, que afecta directamente a la célula diana, ese fármaco reduce la depresión más deprisa que aquellos medicamentos que actúan sobre la serotonina. Además, la ketamina impide la transmisión de glutamato desde una neurona hasta la siguiente, bloqueando un receptor glutámico que está presente en la célula diana. Puesto que un receptor bloqueado por la ketamina no puede trabar el glutamato, el neurotransmisor no afecta a la célula diana. La demostración del efecto antidepresivo de la ketamina cambió significativamente la forma de interpretar la depresión.

Los efectos beneficiosos de la ketamina ponen de manifiesto otro mecanismo de la depresión. Como hemos visto, la depresión se debe no solo a la falta de serotonina y adrenalina, sino también al estrés, que origina la liberación de un exceso de cortisol, el cual daña las neuronas del hipocampo y del córtex prefrontal. En realidad, las altas concentraciones de cortisol también producen un incremento del glutamato, y las grandes dosis de este aminoácido dañan las neuronas de las mismas áreas del cerebro.

Casi todos los antidepresivos, incluida la ketamina, favorecen el aumento de las sinapsis del hipocampo y de la corteza prefrontal, contrarrestando así el daño causado por el cortisol y el glutamato, y contribuyendo por tanto a explicar por qué son tan efectivos esos medicamentos. Por otra parte, la ketamina actúa muy deprisa en los roedores, provocando el aumento de las sinapsis y la inversión de la atrofia causada por el estrés crónico. Por consiguiente, el descubrimiento de la ketamina ha sido aclamado como el avance más importante en la investigación de la depresión durante los últimos cincuenta años. Sin embargo, puesto que tiene efectos secundarios —náuseas, vómitos y desorientación—, la ketamina no debe ingerirse a largo plazo y, por tanto, no sirve para reemplazar a los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. Antes bien, debido a su rápido efecto, la ketamina se usa para reducir el peligro de suicidio durante las casi dos semanas necesarias para que los fármacos potenciadores de la serotonina hagan efecto.

La psicoterapia es una parte integrante del tratamiento para la mayoría de las personas que sufren alguna enfermedad psiquiátrica. Simplificando las cosas, se trata de un intercambio verbal entre un paciente y un terapeuta, en el marco de una relación de apoyo. Aunque las distintas formas de psicoterapia tengan bases teóricas diferentes, todas comparten ese elemento esencial. La psicoterapia lleva usándose más de un siglo para tratar a los pacientes, pero los científicos empiezan a comprender ahora los efectos que tiene sobre el cerebro.

La primera forma de psicoterapia fue el psicoanálisis, cuya creación se atribuye a Josef Breuer, colega de más antigüedad que Freud en la Facultad de Medicina de Viena. En 1895, Freud publicó en colaboración con Breuer un artículo sobre una paciente, Anna O., quien sufría de hemiplejía izquierda, una parálisis que no tenía ninguna base neurológica.<sup>8</sup> Breuer animó a Anna O. a hablar de manera aleatoria sobre sus sueños, recuerdos y fantasías. Durante el curso de esa *asociación libre*, como la denominó posteriormente, la paciente recordó una serie de acontecimientos traumáticos. La recuperación de esos recuerdos alivió los síntomas de la parálisis.

Aquel caso impresionó mucho a Freud, quien utilizó la técnica de Breuer y la usó para comprender mejor a sus propios pacientes. Basándose en esos recuerdos y fantasías, Freud dedujo que el origen de las enfermedades mentales se encontraba en la infancia y la primera juventud. Tres especialistas modernos en psicoanálisis, Steven Roose, Arnold Cooper y Peter Fonagy ponen de relieve tres observaciones claves de Freud que resultan fundamentales para el psicoanálisis.<sup>9</sup>

En primer lugar, los niños tienen instintos sexuales que se caracterizan por un comportamiento agresivo. Las prohibiciones sociales que tienen en jaque a esas necesidades instintivas comienzan durante los primeros años de vida y se perpetúan en la edad adulta. Dicho de otro modo, la sexualidad y la agresividad no surgen cuando la persona se hace adulta, sino que ya están presentes en la infancia.

En segundo lugar, los niños suprimen y neutralizan los conflictos entre las primeras necesidades y las prohibiciones, así como los primeros traumas. En ocasiones, esos sentimientos reprimidos generan síntomas de enfermedad mental al llegar a la madurez. Durante los experimentos de asociación libre que se realizan en el psicoanálisis, el paciente libera sus conflictos reprimidos. La interpretación que de esas revelaciones hace el terapeuta pueden resolver los conflictos, aliviando así los síntomas mentales que presenta el paciente.

En tercer lugar, la relación del paciente con el terapeuta recrea las primeras relaciones de aquel. Esa recreación se llama *transferencia*. La transferencia y su interpretación por parte del psicólogo desempeñan un papel fundamental en el proceso terapéutico.

El psicoanálisis presagió un nuevo método de investigación psicológica, un método basado en la asociación libre y la interpretación. Freud enseñó a los psicoanalistas a escuchar a los pacientes con una atención que no se les había prestado nunca. También esbozó una manera provisional de dar sentido a las asociaciones en apariencia inconexas e incoherentes del enfermo.

El psicoanálisis, aunque haya sido históricamente científico en cuanto a sus objetivos, rara vez ha sido científico en lo que atañe a sus métodos (véase el capítulo 11). De hecho, Freud y los fundadores originales del psicoanálisis pocas veces intentaron demostrar la eficacia de la psicoterapia. Esa forma de pensar cambió en la década de 1970, cuando Aaron Beck, un psicoanalista de la Universidad de Pensilvania, se propuso poner a prueba las ideas de Freud sobre la depresión.

Freud sostenía que las personas deprimidas sienten animadversión hacia alguien a quien quieren, pero les resulta muy difícil albergar sentimientos negativos hacia un ser humano que es importante para ellas; por eso reprimen los sentimientos negativos y, de manera inconsciente, los dirigen hacia dentro. Esa ira termina produciendo sentimientos de inutilidad y baja autoestima, que son característicos de la depresión.

Pero Beck descubrió que sus pacientes deprimidos en realidad eran menos agresivos que los demás. Antes bien, los pacientes con depresión se veían a sí mismos como unos fracasados, tenían una idea absurdamente

elevada de sí mismos, y no sabían afrontar la más mínima decepción. Ese modelo de pensamiento refleja un trastorno de tipo cognitivo, esto es, relativo a la forma que tenemos de percibirnos en el mundo.

Beck se preguntaba si identificar esas ideas y procesos mentales negativos y luego ayudar al paciente a sustituirlos por pensamientos más positivos aliviaría la depresión sin tener que afrontar ningún conflicto inconsciente. Beck puso en práctica su teoría mostrando a los pacientes ejemplos de sus éxitos, logros y triunfos, para que cuestionaran la visión negativa que tenían de sí mismos. Sus pacientes a menudo mostraban una mejoría increíblemente rápida, y se sentían mejor en todos los sentidos al cabo de unas pocas sesiones.

El éxito de los resultados animó a Beck a desarrollar un tratamiento contra la depresión —breve y sistemático—, que se basaba en el tipo cognitivo y la distorsión mental de cada paciente. Bautizó el tratamiento con el nombre de *terapia cognitiva conductual*; cuando se aseguró de que funcionaba sistemáticamente, escribió un pequeño tratado al respecto para que otras personas pudieran realizar el mismo tratamiento.<sup>10</sup> Por último, Aaron llevó a cabo una serie de estudios de los resultados.

Los estudios de resultados mostraron que, en la depresión leve y moderada, la terapia cognitiva conductual era mejor que un placebo y tan buena como los antidepresivos (si no mejor). En el caso de la depresión grave, la terapia no era tan eficaz como un antidepresivo; sin embargo, la terapia y el antidepresivo eran sinérgicos, es decir, los dos tratamientos juntos beneficiaban al paciente más que cualquiera de ellos por separado.<sup>11</sup>

La terapia cognitiva conductual ha tenido una enorme influencia en la psiquiatría y en el pensamiento psicoanalítico; ha demostrado que es posible estudiar un proceso tan complejo como la psicoterapia y que sus resultados son evaluables. Gracias a ello, la psicoterapia ha sido puesta a prueba empíricamente.

Los psiquiatras pensaban que la psicoterapia y los fármacos tenían distintas funciones, que la psicoterapia actúa sobre la mente y los fármacos sobre el cerebro. Ahora saben que no es así. La interacción entre el terapeuta y el paciente es capaz de modificar la biología del cerebro. Ese hallazgo no debería sorprender a nadie. Mi propio trabajo ha demostrado que el

aprendizaje produce cambios anatómicos en las conexiones entre neuronas. Ese cambio anatómico subyace a la memoria, y la psicoterapia es, al fin y al cabo, un proceso de aprendizaje.

Así pues, la psicoterapia, en la medida en que produce cambios permanentes en el comportamiento, también produce cambios en el cerebro. De hecho, las últimas investigaciones nos permiten comprender con más claridad qué tipo de psicoterapia funciona mejor para cada tipo de paciente.

#### LA COMBINACIÓN DE LOS FÁRMACOS CON LA PSICOTERAPIA

Todos los tratamientos farmacológicos tienen efectos secundarios no deseados —desde pequeñas molestias hasta secuelas peligrosas para la vida—, razón por la cual algunos pacientes deciden interrumpir el uso de esos medicamentos. Por consiguiente, para muchas personas con depresión, el mejor tratamiento es una combinación de fármacos y psicoterapia.

En la década de 1990, algunos investigadores clínicos, entre los que se encontraba Beck, averiguaron cómo utilizar los fármacos y la psicoterapia de manera sinérgica. Mientras que la medicación ayuda a restablecer el equilibrio químico del cerebro, la psicoterapia implica una relación sana, positiva y estable con un terapeuta. Esos son los ingredientes básicos necesarios para darle la vuelta a una enfermedad mental y conseguir que las personas lleven una vida gratificante y enriquecedora.

Kay Redfield Jamison, que es codirectora del Centro para el Tratamiento de los Trastornos del Ánimo de la Facultad de Medicina Johns Hopkins y que padece trastorno bipolar, está completamente de acuerdo con esa opinión. En su libro *Una mente inquieta*, Jamison escribe que la psicoterapia «da cierto sentido a la confusión, frena los sentimientos y pensamientos aterradores, y permite recuperar el control, así como la esperanza y la posibilidad de sacar algo en claro de todo esto. Las pastillas no te devuelven sencillamente a la realidad».<sup>12</sup>

Andrew Solomon coincide con Jamison:

En cuanto empecé a recuperar el control de mí mismo [...] tuve que investigar qué desencadenaba mis crisis y cómo controlarlas. Eso es lo que hice con el terapeuta analítico con el que había empezado a colaborar. [...] Si ya has estado deprimido y, sobre todo, si has permitido que la medicación configure tus estados de ánimo, tienes que llegar a comprender quién eres en el nivel más elemental. [...]

Ahora tengo un psicofarmacólogo y un psicoanalista, y no sería quien soy en este momento sin su apoyo y sin mi colaboración con ellos. La moda de las explicaciones biológicas de la depresión parece pasar por alto el hecho de que la química usa un vocabulario diferente para un conjunto de fenómenos que también pueden describirse de manera psicodinámica. Ni la farmacología ni la intuición psicoanalítica están lo bastante avanzadas para hacer todo el trabajo; abordar el problema de la depresión desde ambos puntos de vista requiere averiguar no solo cómo recuperarse, sino también cómo vivir la vida después de la recuperación.<sup>13</sup>

En un estudio reciente sobre la depresión, Mayberg ofreció a cada paciente una terapia cognitiva conductual o una terapia a base de antidepresivos. La doctora Mayberg descubrió que los pacientes que comenzaban con una actividad basal por debajo de la media en la ínsula anterior derecha respondían bien a la terapia cognitiva conductual, pero no así a los antidepresivos. Las personas con una actividad basal por encima de la media respondían adecuadamente a los antidepresivos, pero no a la terapia cognitiva. Así pues, Mayberg descubrió que se podía prever la respuesta de una persona deprimida a los tratamientos específicos observando la actividad basal de la ínsula anterior derecha.<sup>14</sup>

Esos resultados nos muestran cuatro aspectos muy importantes de la biología de los trastornos cerebrales. En primer lugar, los circuitos neuronales afectados por algún trastorno psiquiátrico son complejos. En segundo lugar, es posible identificar los marcadores específicos y medibles de un trastorno cerebral, y esos biomarcadores son capaces de prever el resultado de dos tratamientos diferentes: la psicoterapia y la medicación. En tercer lugar, la psicoterapia es un tratamiento biológico, pues produce cambios físicos —duraderos y detectables— en el cerebro. Y, por último, los efectos de la psicoterapia se pueden estudiar empíricamente.

Muchos psicoterapeutas han tardado demasiado tiempo en investigar la base empírica de su tratamiento, en parte porque algunos de ellos creen que el comportamiento humano es demasiado complejo para estudiarlo en términos

científicos. El hallazgo de Mayberg en cuanto a que la terapia cognitiva conductual es un tratamiento biológico nos permite evaluar el resultado de la psicoterapia desde un punto de vista rigurosamente objetivo.

#### LAS TERAPIAS DE ESTIMULACIÓN CEREBRAL

Algunos pacientes deprimidos no responden ni a los medicamentos ni a la psicoterapia. Para muchas de esas personas, algunos tratamientos del tipo de la terapia electroconvulsiva y la estimulación cerebral profunda han resultado beneficiosos.

La terapia (de choque) electroconvulsiva tuvo muy mala fama durante las décadas de 1940 y 1950 porque los pacientes recibían altas descargas de electricidad sin anestesia alguna, lo que se traducía en dolor, fracturas de huesos y otros efectos secundarios graves. Hoy en día, la terapia electroconvulsiva es indolora; se aplica después de administrar al paciente anestesia general y un relajante muscular, se emplean pequeñas descargas eléctricas para provocar un breve espasmo y, por lo general, es muy efectiva. Muchos pacientes se someten de seis a doce sesiones durante un período de varias semanas. Los científicos aún no saben con certeza cómo funciona ese tratamiento, pero se cree que mitiga la depresión produciendo cambios en la química del cerebro. Por desgracia, los efectos de la terapia electroconvulsiva no suelen ser muy duraderos.

En la década de 1990, Mahlon DeLong, de la Universidad Emory, y Alim-Louis Benabid, de la Universidad Joseph Fourier de Grenoble, perfeccionaron la estimulación cerebral profunda para tratar casos de párkinson. Para este tratamiento, los cirujanos colocan un electrodo en la región disfuncional de un circuito neuronal e implantan un dispositivo en otra parte del cuerpo, el cual envía impulsos eléctricos de alta frecuencia a esa región, de manera semejante a la acción de un marcapasos para regular el ritmo cardíaco. Los impulsos bloquean la excitación de aquellas neuronas cuyas señales anómalas causan los síntomas de la enfermedad de Parkinson.

Mayberg conocía bien esos avances y pensaba que la desaceleración del ritmo de empeoramiento de las neuronas del área 25 tal vez aliviase los síntomas de la depresión. La doctora Mayberg utilizó la estimulación cerebral profunda de la región insular anterior para tratar a veinticinco personas cuya depresión era resistente al tratamiento. Helen Mayberg colaboró con un equipo de neurocirujanos —primero en la Universidad de Toronto y luego en Emory—, que implantaron los electrodos. Cuando encendía la luz del quirófano, observaba cambios casi inmediatos en el estado de ánimo de los pacientes, quienes ya no sentían el interminable dolor psíquico característico de la depresión. Además, los otros síntomas del síndrome también mejoraban gradualmente. Los pacientes se recuperaban y se estabilizaban a largo plazo.<sup>15</sup>

## EL TRASTORNO BIPOLAR

El trastorno bipolar se caracteriza por una serie de cambios extremos en el estado de ánimo, la ideación, el dinamismo y el comportamiento, con alternancia de una fase maníaca y otra depresiva, o por la presencia de una o más fases solo maníacas o solo depresivas. Esa alternancia anímica diferencia el trastorno bipolar de la depresión mayor.

Los episodios maníacos se caracterizan por un estado de ánimo elevado, comunicativo o irritable, junto con otros síntomas entre los que se encuentran la hiperactividad, los pensamientos atropellados, la impulsividad y la falta de sueño. Esos episodios se relacionan a menudo con ciertos comportamientos de riesgo, tales como la drogadicción, la promiscuidad sexual, el despilfarro o incluso la violencia. Durante los episodios maníacos, las personas suelen decir o hacer cosas que deterioran su relación con los demás; a veces se buscan problemas con las autoridades o en el trabajo. Los episodios maníacos llegan a ser alarmantes, tanto para los bipolares como para las personas cercanas a ellos.

Alrededor del 25% de las personas con depresión mayor experimenta un episodio maníaco. El episodio inicial suele desencadenarlo un motivo personal, una circunstancia externa, o ambas cosas. Entre los detonantes más

habituales se encuentran los acontecimientos estresantes, tanto positivos como negativos, las relaciones conflictivas con otras personas, la alteración de la rutina o de las pautas del sueño, el exceso de estimulación y las enfermedades físicas. El episodio maníaco va seguido entonces de otro episodio depresivo. Si las crisis depresivas se dan por lo general en cualquier tipo de depresión, en el trastorno bipolar se producen con el doble de frecuencia, y, puesto que el trastorno bipolar consiste en la alternancia de períodos maníacos y depresivos, ello significa que los episodios maníacos se repiten con la misma frecuencia.

Una vez que se produce el primer episodio maníaco —por lo general, a los dieciséis o diecisiete años de edad—, el cerebro se altera de una forma que aún no comprendemos, de modo que incluso ciertos sucesos sin importancia son capaces de desencadenar un episodio maníaco posterior. Tras el tercer o cuarto episodio maníaco, a veces no es necesario un detonante. A medida que una persona con trastorno bipolar se hace mayor, la enfermedad avanza y los intervalos entre episodios se vuelven más cortos, sobre todo si el paciente interrumpe el tratamiento.

El trastorno bipolar afecta aproximadamente a un 1% de los estadounidenses, esto es, a más tres millones de personas.\* Si bien la depresión afecta más a las mujeres que a los hombres, el trastorno bipolar afecta a hombres y mujeres por igual. Este trastorno adopta varias formas, pero las más comunes se conocen como bipolar de tipo I y bipolar de tipo II. Las personas con trastorno bipolar de tipo I tienen episodios maníacos, que a veces desembocan en una psicosis con síntomas tales como delirios y alucinaciones, en tanto que las personas con trastorno bipolar de tipo II tienen *episodios hipomaníacos*, que son menos aparatosos. Algunas personas experimentan síntomas tanto de manía como de depresión al mismo tiempo, situación esta que se conoce como *estado mixto*.

No sabemos con exactitud qué causa el trastorno bipolar, pero sí sabemos que sus orígenes son complejos e implican la presencia de factores genéticos, bioquímicos y ambientales. Todos estamos sometidos a variaciones del estado de ánimo: un suceso emocionante hace que nos sintamos eufóricos, mientras que un acontecimiento desagradable nos hace sentir decaídos. Casi todos nosotros volvemos al estado normal al cabo de

poco tiempo. Pero el mismo suceso puede hacer que un bipolar se hunda en una depresión o una manía extremas durante bastantes días. En el trastorno bipolar hay dos factores de riesgo que debemos tener en cuenta: en primer lugar, una predisposición genética, observable en un hermano o un padre con la misma dolencia; y, en segundo lugar, la existencia de períodos de mucho estrés.

Los episodios depresivos del trastorno bipolar son semejantes a los de la depresión mayor. Así pues, las investigaciones sobre la biología de la depresión mayor —el papel central del estrés, el circuito neuronal de la depresión, la desconexión entre pensamiento y emoción, la acción de los antidepresivos y la importancia de la psicoterapia— son también aplicables a la fase depresiva del trastorno bipolar. Por desgracia, sabemos menos acerca de la base molecular de la manía que de los fundamentos de la depresión.

#### TRATAMIENTO DEL TRASTORNO BIPOLAR

Las personas con trastorno bipolar no suelen ver la necesidad de un tratamiento permanente, sobre todo durante una fase maníaca. Resulta muy difícil, por ejemplo, convencer a un joven de dieciocho años que no se acuesta en toda la noche —rebotante de energía, lleno de ideas en apariencia geniales, ágil de pensamiento— de que está enfermo. Pero, a medida que avanza la manía, esa persona se puede volver desorganizada, psicótica y autodestructiva.

Kay Jamison (figura 3.2), a quien mencionamos más arriba, se dio cuenta de su enfermedad cuando tenía unos diecisiete años y estaba a punto de terminar el bachillerato. Jamison describió su enfermedad bipolar y la interacción de la medicación con la psicoterapia:



**Figura 3.2.** Kay Redfield Jamison.

Esta especie de locura lleva implícito un tipo concreto de dolor, euforia, soledad y miedo. Cuando estás de subidón, todo es maravilloso. Las sensaciones y las ideas son rápidas y numerosas como estrellas fugaces, por lo que las persigues hasta encontrar otras mejores y más brillantes. La timidez desaparece, los gestos y las palabras adecuadas están a tu alcance, y crees poder encandilar a los demás. Encuentras grandes virtudes en las personas menos interesantes. La sensualidad lo invade todo, y el deseo de seducir y ser seducida resulta irresistible. Las sensaciones de tranquilidad, intensidad, poderío, bienestar, omnipotencia económica y euforia te llegan hasta los tuétanos. Pero, en algún momento, esa situación cambia. Las ideas rápidas son demasiado rápidas y demasiado numerosas; una confusión abrumadora ocupa el sitio de la lucidez. La memoria se desvanece. El sentido del humor y el interés por tus amigos son reemplazados por el miedo y la preocupación. Todo lo que antes iba sobre ruedas ahora va a contrapelo: estás irascible, enfadada, asustada, fuera de control y perdida en los recovecos más oscuros de la mente. No sabías que esas cuevas estuvieran ahí. El malestar no terminará nunca, pues la locura labra su propia realidad.<sup>16</sup>

Los estudios imagenológicos de la función cerebral han mostrado diferencias entre los cerebros bipolares y los cerebros sanos. Eso no es ninguna sorpresa. Pero si los episodios maníacos son los que distinguen el trastorno bipolar de la depresión, entonces deberíamos ver cambios diferentes o adicionales en el cerebro de las personas con trastorno bipolar, cambios que revelan los síntomas de la manía y el paso cíclico de un estado a otro. En realidad, sin embargo, resulta difícil documentar diferencias convincentes. Las mejores constataciones provienen de los intentos de comprender en qué medida el litio —el tratamiento más eficaz contra la enfermedad maníaca— afecta al cerebro.

En el siglo II d. C., Sorano de Éfeso trataba a sus pacientes maníacos con aguas alcalinas de las que ahora se sabe que contienen mucho litio. Los beneficios del litio fueron redescubiertos en 1948 por el psiquiatra australiano John Cade, quien observó que ese metal aletargaba temporalmente a las cobayas. Cade incorporó formalmente en 1949 el litio al tratamiento del trastorno bipolar, y las sales de ese elemento se vienen usando a tal efecto desde entonces.

A diferencia de otros medicamentos para el tratamiento de las enfermedades psiquiátricas, el litio es una sal; por consiguiente, no se une a un receptor en la superficie de una neurona. Antes bien, el litio es transportado activamente a las neuronas a través de los canales iónicos de sodio presentes en la membrana celular, los cuales se abren como reacción a un estímulo externo (véase el capítulo 1). Al abrirse un canal de sodio, tanto este como el litio se introducen en la célula. El sodio es bombeado posteriormente, pero el litio permanece en el interior, donde en ocasiones estabiliza los cambios de humor interviniendo en la acción de los neurotransmisores, ya sea directamente o mediante la interacción con un «segundo mensajero».

Como hemos visto, los neurotransmisores se unen a los receptores de la membrana celular. Esa unión activa los segundos mensajeros, los cuales envían señales desde los receptores hasta las moléculas del interior de la neurona. El litio debilita en ocasiones la estimulación de los «segundos mensajeros», reduciendo así la transmisión de señales. A veces, el litio también amortigua la respuesta neuronal a los neurotransmisores del interior

de la célula. Ese hecho podría explicar por qué el litio resulta tan eficaz en el caso del trastorno bipolar: es capaz de disminuir la sensibilidad de una neurona ante estímulos externos e internos. Además, el litio afecta a la serotonina y la dopamina, así como al GABA (véase más arriba). Por tanto, su eficacia podría atribuirse a sus amplios efectos neurobiológicos, y no a un mecanismo individual.

Otra posibilidad es que el litio obre sus beneficiosos efectos restableciendo la homeostasis iónica en aquellas neuronas demasiado activas. De lo que se trata aquí es de que el litio devuelve las neuronas a su estado de reposo aumentando o disminuyendo su sensibilidad a los estímulos. Una vez más, el litio podría actuar directamente sobre los receptores superficiales de las neuronas o mediante su interacción con los segundos mensajeros intracelulares.

Un aspecto fascinante del litio es que no hace efecto hasta después de varios días, y su eficacia no desaparece de inmediato tras la interrupción del tratamiento.

Hoy en día, el trastorno bipolar se trata con una combinación de fármacos y psicoterapia. Esta ayuda a los bipolares a identificar aquellas situaciones físicas y emocionales que desencadenan los episodios maníacos o depresivos, y pone de relieve la importancia de controlar y reducir el estrés. Aquellos episodios depresivos del trastorno bipolar que no se pueden mitigar mediante estabilizadores del ánimo —como el litio, los antipsicóticos atípicos o los antiepilépticos— se tratan con antidepresivos. Si bien el litio disminuye la gravedad y la frecuencia de los episodios maníacos en el caso de muchos pacientes, no todos los bipolares responden a ese tratamiento. Por otra parte, el litio tiene desagradables efectos secundarios. Así pues, necesitamos descubrir tratamientos aún mejores.

#### LOS TRASTORNOS DEL ÁNIMO Y DE LA CREATIVIDAD

La asociación entre trastornos del ánimo y de la creatividad, sobre todo la relación entre creatividad y trastorno bipolar, se ha venido observando a lo largo de la historia, desde la Grecia antigua hasta nuestros días. Vincent van

Gogh, por ejemplo, sufrió depresión durante gran parte de su vida adulta y se suicidó cuando tenía treinta y siete años. Sin embargo, pese a tener graves episodios de depresión y manía psicóticas durante los dos últimos años de su vida, pintó trescientos de sus cuadros más famosos durante esa etapa. Esas obras son importantes para la historia del arte moderno porque Van Gogh no usó el color para transmitir la realidad de la naturaleza, sino, arbitrariamente, para expresar su estado de ánimo.

Ciertos estudios empíricos sobre artistas y escritores contemporáneos han descubierto altos índices de bipolaridad entre esos grupos de personas. Abordaremos la relación entre la creatividad y los trastornos del ánimo en el capítulo 6.

#### LA GENÉTICA DE LOS TRASTORNOS DEL ÁNIMO

Por lo general, nuestros genes determinan si tenemos probabilidades de desarrollar un trastorno del ánimo. Como vimos en el capítulo 1, los estudios sobre gemelos idénticos que son criados aparte —la mejor forma de separar la naturaleza de la crianza— indican que, si un gemelo sufre de trastorno bipolar, el otro tiene un 70% de probabilidades de contraer esa enfermedad. En el caso de la depresión mayor, las probabilidades son del 50%.

Los científicos han descubierto recientemente que los trastornos cerebrales complejos, como la depresión, la bipolaridad, la esquizofrenia y el autismo, comparten algunas variantes genéticas que aumentan el riesgo de desarrollar una de esas enfermedades. Así pues, el trastorno bipolar surge de la interacción de factores genéticos y evolutivos con factores ambientales. Los científicos también han descubierto dos genes que podrían ocasionar tanto esquizofrenia como trastornos del ánimo. Por tanto, es evidente que no hay un gen aislado que influya de manera significativa en el desarrollo del trastorno bipolar o la esquizofrenia. En ese proceso intervienen muchos genes distintos que colaboran con los factores ambientales de manera compleja. Analizaremos con más detalle en el capítulo 4 estos y otros hallazgos de la investigación genética.

Recientemente, un equipo internacional comparó la información genética de 2.226 pacientes con trastorno bipolar con la de 5.028 personas que no sufrían esa enfermedad. Los investigadores combinaron esa información con la de miles de personas que habían participado en estudios anteriores. En total, la base de datos incluía material genético de 9.747 bipolares y de 14.278 personas «normales».

Los investigadores analizaron unos 2,3 millones de regiones diferentes de ADN. Su búsqueda los condujo a cinco regiones que parecían estar relacionadas con el trastorno bipolar.<sup>17</sup> Dos de esas regiones contienen nuevos «genes candidatos» que probablemente predisponen a una persona a padecer trastorno bipolar, un gen situado en el cromosoma 5 y otro en el cromosoma 6; las otras tres regiones, de las que se sospechaba una conexión, estaban relacionadas efectivamente con ese trastorno. Uno de los genes recién descubiertos, el ADCY2, resultó de especial interés. Este gen supervisa la producción de una enzima que agiliza la señalización neuronal; ese hallazgo coincide con la observación de que la transferencia de información en ciertas regiones del cerebro está deteriorada en el caso de aquellas personas que sufren trastorno bipolar.

La identificación de los genes que nos exponen al trastorno bipolar es un paso importante para comprender la evolución de los trastornos del ánimo. Una vez que comprendamos sus fundamentos biológicos, podremos empezar a elaborar tratamientos más eficaces y específicos. También podremos identificar a las personas en peligro, haciendo posible una intervención más rápida gracias al conocimiento de los factores ambientales que interaccionan con los genes en la formación de trastornos del ánimo. Por último, al conocer la biología de las dolencias anímicas, también empezaremos a comprender los fundamentos biológicos de los estados de ánimo que se ocultan tras nuestro bienestar emocional.

Nuestro conocimiento de la genética de la depresión y del trastorno bipolar se encuentra todavía en las primeras fases. Se trata, al fin y al cabo, de enfermedades muy complejas que deterioran las conexiones existentes entre las estructuras cerebrales responsables de las emociones, el pensamiento y la memoria, conexiones que resultan determinantes para nuestro sentido de identidad. Por eso las personas con trastornos del ánimo presentan tantos síntomas físicos y psicológicos. Los neurocientíficos acaban de empezar a ver, en tiempo real, qué se cuece en el cerebro de las personas que sufren esos trastornos, ofreciendo así la posibilidad de relacionar la genética con la fisiología cerebral y el comportamiento.

No obstante, se han hecho grandes progresos en otros campos de investigación, concretamente en las pesquisas relativas al síndrome depresivo: descubrimiento del circuito neuronal de la depresión, uso de la estimulación cerebral profunda para modificar la excitación de las neuronas de ese circuito, visualización de la desconexión entre las estructuras cerebrales responsables de las emociones y el pensamiento y comprensión de la naturaleza biológica de la psicoterapia. Esos y otros progresos han permitido perfeccionar los tratamientos dirigidos a personas con trastornos del ánimo.

Hoy en día, gracias a la supervisión constante, los tratamientos adecuados y la ayuda experta y comprensiva de médicos especializados, la mayoría de las personas con trastornos del ánimo recuperan y mantienen el equilibrio emocional, y dan sentido a sus vidas. A base de comprensión por parte de los familiares y amigos —comprensión tanto de la experiencia del paciente como del meollo de la enfermedad— se puede evitar o reparar el daño causado a las relaciones personales. Como consecuencia de nuestro actual conocimiento biológico del yo, los trastornos del ánimo son ya enfermedades curables.

## La capacidad de adoptar decisiones: la esquizofrenia

La esquizofrenia probablemente se inicia antes del nacimiento, sin embargo, por lo general, no se manifiesta hasta el final de la adolescencia o el comienzo de la edad adulta. Cuando aparece de verdad, la esquizofrenia suele tener efectos devastadores sobre el pensamiento, la voluntad, el comportamiento, la memoria y la interacción social —los pilares de nuestro sentido de identidad—, precisamente cuando los jóvenes empiezan a ser independientes. Al igual que la depresión y el trastorno bipolar, la esquizofrenia es una compleja enfermedad psiquiátrica que afecta a numerosas regiones del cerebro y termina socavando la integridad del yo.

La biología de la esquizofrenia es especialmente difícil de analizar debido a la amplia gama de efectos que produce en el cerebro y el comportamiento. Este capítulo expone los descubrimientos que han podido llevar a cabo hasta ahora los neurocientíficos: qué circuitos del cerebro deteriora, qué tratamientos hay para los pacientes, y qué componentes genéticos y evolutivos se ocultan tras este trastorno. La incipiente idea de que la esquizofrenia es un trastorno neuroevolutivo que, a diferencia del autismo, se presenta en una etapa posterior de la vida se debe a las numerosas investigaciones que se han hecho sobre esta enfermedad.

Los recientes progresos técnicos en el campo de la genética y la imagenología cerebral proporcionan a los científicos nuevos modelos relativos a la biología de la esquizofrenia. Basándonos en esos avances, ahora empezamos a comprender los efectos de la esquizofrenia sobre el cerebro y a desarrollar modelos animales que nos permiten estudiar hipótesis específicas

y explorar las primeras fases de esta dolencia. Esos recientes progresos tal vez hagan posible la intervención rápida y el tratamiento efectivo de la esquizofrenia.

#### LOS PRINCIPALES SÍNTOMAS DE LA ESQUIZOFRENIA

La esquizofrenia produce tres tipos de síntomas, cada uno de los cuales se debe a una serie de perturbaciones en una región diferente del cerebro, lo que dificulta considerablemente el conocimiento de esta enfermedad.

Los síntomas positivos de la esquizofrenia —a los que se llama *positivos* no porque sean buenos, sino porque representan nuevos tipos de comportamiento para la persona que los muestra— son aquellos que se asocian con más frecuencia a la enfermedad y también los que los pacientes identifican antes. Los síntomas positivos reflejan alteraciones de la volición y el pensamiento. El pensamiento desorganizado distancia a la persona de la realidad, lo que produce perturbaciones de la percepción y del comportamiento, como por ejemplo delirios y alucinaciones. Esos síntomas psicóticos pueden resultar aterradores, no solo para las personas que los experimentan, sino también para quienes los presencian, y son asimismo uno de los principales motivos de la estigmatización de los esquizofrénicos.

El artista británico Louis Wain expresó su experiencia de los síntomas positivos de la esquizofrenia (en especial, la alteración de la percepción) en sus dibujos de gatos (véase n.º 2 en las Láminas). Según observó Kraepelin, y como veremos en el capítulo 6, las grandes habilidades artísticas se manifiestan en ocasiones por primera vez en aquellas personas que contraen una esquizofrenia. Así pues, es posible que los pintores que se vuelven esquizofrénicos sigan pintando, y que algunos esquizofrénicos que no habían pintado nunca empiecen a pintar como forma de dar voz a sus sentimientos.

Las alucinaciones, que son los síntomas positivos más comunes, pueden ser visuales o auditivas. Las alucinaciones auditivas son muy perturbadoras: los pacientes oyen voces que les dicen cosas muy desagradables. Esas voces los incitan en ocasiones a hacerse daño a sí mismos o a otras personas. Los delirios, o falsas creencias sin ninguna base real, son también frecuentes. De

entre los diversos tipos de delirios, el más común es el delirio paranoide. A menudo los pacientes creen que otras personas los están buscando, o que los persiguen, o que intentan hacerles daño. No es raro que los enfermos creen que alguien intenta envenenarlos, sobre todo con su propia medicación.

Otro tipo muy común de delirio implica la referencia o el control. Los pacientes creen estar recibiendo mensajes especiales, solo para ellos, a través de la radio o la televisión; a menudo creen que otras personas controlan su mente. Por último, en ocasiones, los enfermos tienen delirios de grandeza, es decir, la actitud de las personas que sueñan con una situación o con lujos que no les corresponden.

Los síntomas *negativos* de la esquizofrenia —aislamiento social y falta de motivación— suelen manifestarse antes que los síntomas positivos, pero habitualmente no se les da importancia hasta que el enfermo tiene un brote psicótico. El aislamiento social no implica por sí mismo evitar a la gente, sino más bien encerrarse y refugiarse en un mundo aparte. La falta de motivación se traduce en languidez y apatía.

Los síntomas cognitivos de la esquizofrenia reflejan problemas relacionados con la volición, con las funciones ejecutivas a la hora de organizar la propia vida, y con la memoria funcional (una forma de memoria a corto plazo), y también apuntan a las características iniciales de la demencia. A veces, los pacientes son incapaces de reflexionar o sostener un flujo de ideas. Además, en ocasiones les falta capacidad para realizar esas tareas cotidianas que son necesarias a fin de tener éxito en el trabajo o mantener relaciones con otras personas. Por consiguiente, les resulta muy difícil conservar un puesto de trabajo o casarse y criar a sus hijos.

Los escáneres cerebrales de los esquizofrénicos que no han recibido tratamiento, muestran, con el tiempo, una sutil pero perceptible pérdida de materia gris, la cual contiene el cuerpo celular y las dendritas de las neuronas del córtex cerebral. Se cree que esa pérdida de materia gris, que exacerba los síntomas cognitivos de la esquizofrenia, se debe a una poda excesiva de las dendritas durante el crecimiento, lo que origina la pérdida de conexiones sinápticas entre las neuronas, como veremos más adelante en este capítulo.

Para hacernos una idea de hasta qué punto esos síntomas de esquizofrenia controlan la percepción de la realidad y sabotean nuestra independencia y nuestro sentido de identidad, fijémonos en alguien que padece ese trastorno: Elyn Saks (figura 4.1), profesora de derecho de la Universidad del Sur de California y fundadora del Saks Institute for Mental Health Law, Policy, and Ethics. En 2007 Saks publicó un relato autobiográfico, *The Center Cannot Hold*, en el que hace un sincero y conmovedor retrato de su experiencia esquizofrénica, así como una súplica para que no pongamos limitaciones a los esquizofrénicos y les permitamos, en cambio, encontrar sus propios límites. En septiembre de 2015 recibió una beca de la Fundación MacArthur, conocida como la «beca para genios». Saks describió su aterrador primer brote psicótico:



**Figura 4.1.** Elyn Saks.

Son las diez de la noche de un viernes. Estoy sentada, junto con dos compañeras de estudios, en la biblioteca de la Facultad de Derecho de Yale. A ellas no les hace mucha gracia estar allí; ya es fin de semana, al fin y al cabo, y podrían estar haciendo montones de cosas divertidas. Pero yo estoy decidida a que celebremos nuestra

pequeña reunión. Tenemos pendiente un informe; tenemos que redactarlo, tenemos que acabarlo, tenemos que presentarlo, tenemos que... Esperad un momento. En serio, esperad. «Los informes son velatorios», proclamo. «Hacen algunos comentarios. El comentario está en vuestra cabeza. ¿Alguna vez habéis matado a alguien?»

Mis compañeras me miran como si les hubieran echado —o a mí— un jarro de agua fría. «¿Estás de broma, verdad?», pregunta una. «¿De qué estás hablando, Elyn?», pregunta la otra.

«Ah, de lo de siempre. El cielo y el infierno. Quién es qué, qué es quién. ¡Eh! —digo, levantándome bruscamente de la silla—. ¡Subamos al tejado!»

Alcanzo casi de un salto el ventanal más próximo, trepo por él y salgo al tejado, seguida poco después por mis compinches. «¡Este es mi verdadero yo! —proclamo, agitando los brazos—. ¡Venid al limonero de Florida! ¡Venid a la verde Florida! Donde fabrican limones. Donde hay demonios. Eh, ¿qué os pasa, tíos?»

«Me estás asustando», farfulla una. Tras unos momentos de incertidumbre, «me vuelvo adentro», dice la otra. Parecen tener miedo. ¿Es que han visto un fantasma? Y, vaya, espera un momento: vuelven a entrar por la ventana.

«¿Por qué os marcháis?», les pregunto. Pero ya están dentro, y yo me quedo sola. Al cabo de unos minutos, muy a mi pesar, yo también descendo por el ventanal.

Una vez sentadas de nuevo en torno a la mesa, formo una pequeña torre con mis libros, y luego reorganizo mis apuntes. Luego los vuelvo a reorganizar. Veo el problema, pero no la solución. Eso me angustia mucho. «No sé si también notáis que las palabras están saltando alrededor de las páginas —digo—. Creo que alguien se ha infiltrado en mis copias de los casos. Tenemos que preparar el atraco. No confío en el croata. Pero te sujeta el cuerpo.» Levanto la vista de los apuntes y veo a mis dos amigas mirándome fijamente. «Este... tengo que irme», dice una. «Yo también», dice la otra. Parecen nerviosas mientras recogen sus cosas a toda prisa y se van, con la vaga promesa de verme más tarde para seguir con el trabajo.

Me escondo entre las pilas de libros hasta bien entrada la noche, sentada en el suelo hablando conmigo misma. Cada vez se oyen menos ruidos. Están apagando las luces. Por miedo a quedarme encerrada, al final salgo disparada, gateando en la penumbra para que no me vean los de seguridad. Afuera está oscuro. No me apetece tener que volver andando al colegio mayor. De todas formas, una vez allí, no puedo dormir. En mi cabeza reina un silencio atronador. Demasiados limones, e informes legales, y asesinatos en masa de los que me acusarán. Tengo que trabajar. No puedo trabajar. No puedo pensar.<sup>1</sup>

Como vimos en el capítulo 3, Emil Kraepelin, padre de la psiquiatría científica moderna, dividió las principales enfermedades psiquiátricas en trastornos del ánimo y trastornos del pensamiento. Kraepelin pudo hacer esa distinción porque aportó a sus estudios sobre las enfermedades mentales no solo inteligentes observaciones clínicas, sino también su adiestramiento en el laboratorio de Wilhelm Wundt, pionero de la psicología experimental. A lo largo de su carrera profesional, Kraepelin se propuso basar los criterios de la psiquiatría en sólidas investigaciones científicas.

Kraepelin llamó al principal trastorno del pensamiento *demencia precoz*, la demencia de los jóvenes, porque se manifiesta mucho antes que el alzhéimer. Casi de inmediato, el psiquiatra suizo Eugen Bleuler mostró su desacuerdo con esa denominación. Bleuler pensaba que la demencia era solo un componente de esa dolencia. Por otra parte, algunos pacientes suyos habían contraído la enfermedad cuando ya eran mayores. Otros pacientes se encontraban bien muchos años después de haber enfermado: eran capaces de trabajar y de llevar una vida en familia. Teniendo en cuenta esas razones, el psiquiatra suizo llamó a esa enfermedad *las esquizofrenias*. Bleuler entendía la esquizofrenia como una escisión de la mente —un distanciamiento con respecto a la cognición y la motivación—, y usaba el plural para identificar los diversos trastornos que se incluyen en esa categoría. Las ideas de Bleuler son fundamentales para la comprensión de esa enfermedad, y su definición sigue siendo válida.

#### TRATAMIENTO DE LA ESQUIZOFRENIA

La esquizofrenia no es un trastorno raro, pues afecta aproximadamente al 1% de la población mundial y aqueja a las personas sin distinción de clase, raza, sexo o cultura, variando considerablemente en cuanto a intensidad. Muchos enfermos de esquizofrenia grave tienen dificultades para establecer o mantener relaciones personales, para trabajar o incluso para vivir de manera independiente. Por otra parte, algunas personas con formas leves de este

trastorno —como Jack Kerouac, John Nash y Brian Wilson— han tenido brillantes carreras artísticas o profesionales. Sus síntomas se controlan principalmente a base de una combinación de fármacos y psicoterapia.

Los medicamentos dirigidos a tratar la esquizofrenia se centraban al principio en el alivio de los síntomas positivos, esto es, los síntomas psicóticos: delirios y alucinaciones. Los antipsicóticos han funcionado bastante bien; de hecho, la mayoría de los fármacos de los que disponemos en la actualidad alivian hasta cierto punto los síntomas positivos en el 80% de los casos de esquizofrenia. Sin embargo, los antipsicóticos no resultan muy eficaces para tratar los síntomas negativos y cognitivos, que son los más extenuantes y perjudiciales para los pacientes.

La psicoterapia también es esencial para el tratamiento de la esquizofrenia. Curiosamente, la psicoterapia se está usando también de manera preventiva para el tratamiento de los síntomas tanto cognitivos como negativos, con el fin de evitar la aparición de brotes psicóticos en jóvenes y adolescentes con riesgo de padecerlos. Una de las muchas cosas que consigue la psicoterapia es ayudar a los pacientes a darse cuenta de que sufren un trastorno, una enfermedad: no son malas personas, sino buenas personas que tienen delirios y alucinaciones.

## TRATAMIENTOS BIOLÓGICOS

Los científicos vislumbraron la biología de la esquizofrenia de la misma forma que atisbaron la biología de la depresión: cuando apareció el primer medicamento efectivo. En ambos casos, ese primer fármaco se descubrió por azar, a partir de remedios elaborados para tratar otros problemas.

Paul Charpentier, un químico francés al servicio de la empresa farmacéutica Rhône-Poulenc, había empezado a hacer investigaciones sobre un antihistamínico que fuese eficaz contra las alergias, pero que no tuviese tantos efectos secundarios como otros antihistamínicos existentes. El fármaco que preparó en 1950 se llamó Torazina (su nombre genérico es

clorpromazina). Tras los primeros ensayos clínicos, todos los investigadores se asombraron de su efecto: tranquilizaba a los pacientes, que se sentían mucho más relajados.

Al comprobar los efectos tranquilizantes de la Torazina, Pierre Deniker y Jean Delay —dos psiquiatras franceses—, decidieron administrar el medicamento a sus pacientes psicóticos. Fue como arte de magia, sobre todo para los enfermos de esquizofrenia. En 1954, cuando la U. S. Food and Drug Administration aprobó el medicamento, dos millones de estadounidenses habían sido tratados con clorpromazina, y muchos de ellos pudieron abandonar los psiquiátricos.

La Torazina se utilizó en principio como tranquilizante, para calmar a los pacientes sin sedarlos en exceso. No obstante, en 1964 se hizo evidente que este y otros medicamentos análogos producen efectos específicos en los síntomas positivos de la esquizofrenia: mitigan o anulan los delirios, las alucinaciones y algunos trastornos del pensamiento. Además, si se toman durante los períodos de remisión, esos antipsicóticos tienden a reducir la proporción de recidivas. Pero esos fármacos tienen significativos efectos secundarios, entre los que se encuentran algunos síntomas neurológicos característicos de la enfermedad de Parkinson. Las personas que toman dichos medicamentos tienen temblor de manos, se inclinan hacia adelante al caminar y sienten rigidez en el cuerpo.

Los científicos crearon finalmente nuevos fármacos con menos efectos secundarios neurológicos. Entre esos medicamentos se encuentran la clozapina, la risperidona y la olanzapina, todos ellos eficaces para controlar los síntomas positivos de la enfermedad. Únicamente la clozapina es considerada más eficaz que los antipsicóticos anteriores para el tratamiento de los síntomas negativos y los defectos cognitivos que causa la esquizofrenia, y, aun así, solo en parte. Los nuevos fármacos se denominan *antipsicóticos atípicos* porque producen menos efectos secundarios parkinsonianos que los anteriores medicamentos *típicos*.

El primer indicio de cómo actúan los antipsicóticos típicos se conjeturó a partir del análisis de sus efectos secundarios neurológicos. Puesto que esos fármacos producen en la locomoción los mismos efectos que el párkinson, caracterizado por un déficit de dopamina, los científicos dedujeron que los

medicamentos reducían la dopamina presente en el cerebro. También infirieron, por analogía, que la esquizofrenia se debía en parte a un exceso de dopamina. Dicho de otro modo, la reducción de la dopamina presente en el cerebro explicaría tanto los efectos terapéuticos del medicamento como sus efectos secundarios adversos.

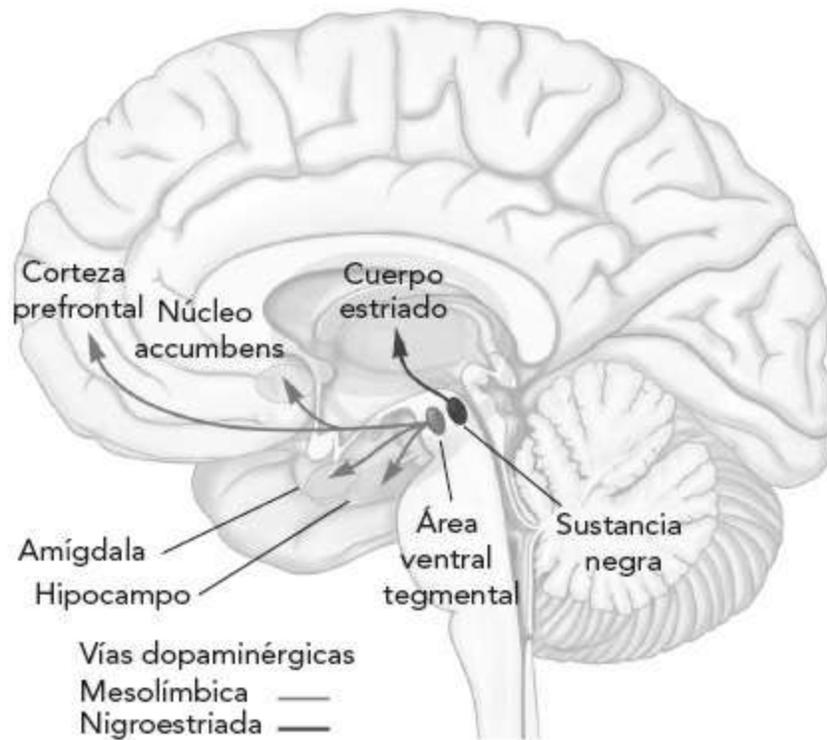
¿Cómo era posible? ¿Cómo iba a producir un fármaco efectos indeseados a la par que beneficiosos? Todo depende de la parte del cerebro sobre la que actúa el medicamento.

Cuando las neuronas liberan dopamina en una sinapsis, aquella suele conectarse a los receptores de las neuronas diana. Si esos receptores están bloqueados por los antipsicóticos, la acción de la dopamina se atenúa. Al parecer, muchos antipsicóticos típicos actúan bloqueando los receptores de dopamina. Ese descubrimiento afirmó la idea de que o bien el exceso de dopamina o el exceso de sus receptores es un factor importante a la hora de determinar el origen de la esquizofrenia. También apoyó la idea —surgida de los estudios sobre el párkinson— de que el déficit de dopamina origina trastornos del movimiento. Así pues, la comprensión del papel que desempeña la dopamina en la esquizofrenia también nos enseñó un poco más acerca del funcionamiento normal de ese neurotransmisor.

Casi todas las neuronas productoras de dopamina están situadas en dos zonas del cerebro medio: el área ventral tegmental y la sustancia negra. Los axones que salen de esos dos grupos de neuronas forman los circuitos neuronales conocidos como *vías dopaminérgicas*. Dos de esas vías —la *mesolímbica* y la *nigroestriada*— son los caminos neuronales más dañados en los casos de esquizofrenia y, por tanto, son los que más hay que investigar para encontrar nuevos tratamientos (figura 4.2).

La vía mesolímbica se extiende desde el área ventral tegmental hasta zonas de la corteza prefrontal, el hipocampo, la amígdala y el núcleo accumbens. Esas regiones son importantes para el pensamiento, la memoria, las emociones y el comportamiento, es decir, las funciones mentales que se ven afectadas negativamente por la esquizofrenia. La vía nigroestriada comienza en la sustancia negra y se extiende hasta el cuerpo estriado dorsal, una región del cerebro que interviene en las funciones motora y espacial. Esa

es la vía que degenera en la enfermedad de Parkinson. Los medicamentos antipsicóticos actúan en ambas vías, lo que explica por qué tienen, al mismo tiempo, efectos secundarios positivos y negativos.



**Figura 4.2.** Obsérvense las dos vías dopaminérgicas afectadas por los antipsicóticos: la vía mesolímbica y la vía nigroestriada. Las neuronas productoras de dopamina se concentran en el área ventral tegmental, que transmite la dopamina a lo largo de la vía mesolímbica, y en la sustancia negra, que envía la dopamina a través de la vía nigroestriada.

Para comprobar que los antipsicóticos típicos bloquean los receptores de dopamina, los científicos hubieron de identificar los receptores concretos sobre los que los medicamentos ejercen su efecto. Se conocen cinco tipos principales de receptores dopaminérgicos, desde el D1 hasta el D5. Los antipsicóticos típicos tenían al parecer una gran afinidad con el receptor D2; los antipsicóticos atípicos tienen menos afinidad con ese receptor.

Los receptores D2 suelen estar presentes en grandes cantidades en el cuerpo estriado y, en menor medida, en la amígdala, el hipocampo y algunas zonas de la corteza cerebral. Las investigaciones sugieren que el bloqueo

sistemático de los receptores D2 a lo largo de la vía nigroestriada disminuye peligrosamente la cantidad de dopamina necesaria en aquellas regiones del cuerpo estriado que requieren ese neurotransmisor para la locomoción de una persona, lo que explica los efectos parkinsonianos de los antipsicóticos típicos. Los antipsicóticos atípicos también bloquean los receptores D2 del cuerpo estriado, pero, puesto que esos fármacos tienen menos afinidad con dichos receptores, entonces los bloquean en menor medida y no afectan a la locomoción.

Otro aspecto en el que los antipsicóticos atípicos difieren de los típicos es la mayor diversidad de sus afinidades. Los antipsicóticos atípicos se conectan a los receptores dopaminérgicos D4 y a otros destinatarios de los neurotransmisores moduladores, concretamente la serotonina y la histamina. Esa diversidad de acción indica la posibilidad de que la esquizofrenia implique anomalías en las vías serotoninérgicas e histaminérgicas, así como en las vías dopaminérgicas.

#### INTERVENCIÓN URGENTE

Una de las claves para el tratamiento de cualquier trastorno médico es la intervención a tiempo. Los científicos han identificado con éxito los estilos de vida peligrosos en el caso de los infartos de miocardio, y han ideado procedimientos para evitarlos. ¿Por qué no hacer lo mismo con la esquizofrenia?

Conocemos los factores genéticos y ambientales que participan en el desarrollo del cerebro antes del nacimiento y durante la primera infancia, y con el tiempo tal vez seamos capaces de detectarlos y actuar antes de que la enfermedad se manifieste al cabo de unos años. Como veremos más adelante, ya se ha identificado una variación genética que actúa sobre el desarrollo del cerebro. Por otra parte, la imagenología cerebral señala en ocasiones las áreas donde hay un aumento de la actividad dopaminérgica, lo que serviría como biomarcador de la enfermedad antes de que la psicosis avance.

Como hemos visto, el primer episodio psicótico de la esquizofrenia se suele producir hacia el final de la adolescencia y el comienzo de la edad adulta, cuando el estrés de la vida cotidiana parece una carga demasiado pesada. Si el tratamiento se inicia de inmediato, los jóvenes suelen estabilizarse. Con demasiada frecuencia, sin embargo, esas personas no buscan ayuda hasta que llevan enfermas varios años. Además, si un esquizofrénico deja de tomar su medicación, la regulación de las vías dopaminérgicas y de otros circuitos neuronales se interrumpirá, y el paciente volverá a presentar síntomas.

El tratamiento preventivo más prometedor hasta ahora consiste en ofrecer psicoterapia cognitiva a los jóvenes que muestran indicios de esquizofrenia, durante lo que se ha dado en llamar *fase prodrómica*. Esos indicios, que preceden al primer brote psicótico, son por desgracia un tanto vagos. Algunos jóvenes están un poco deprimidos, no controlan el estrés como de costumbre o se sienten menos inhibidos de lo habitual, y a menudo expresan en voz alta lo que están pensando. Como sabemos, los principales trastornos psiquiátricos se suelen caracterizar por la exageración del comportamiento cotidiano, de modo que los sutiles cambios iniciales resultan difíciles de identificar.

Los tratamientos preventivos están pensados para ayudar a los jóvenes a reforzar la cognición y las funciones ejecutivas de la corteza prefrontal que regulan la capacidad de controlar el comportamiento. Esos apoyos les servirán para manejar el estrés cotidiano y para organizar su vida de manera más eficaz, reduciendo así las probabilidades de tener un brote psicótico.

#### PROPENSIÓN A LAS ANOMALÍAS ANATÓMICAS

Durante el embarazo, los factores ambientales —como, por ejemplo, el déficit nutricional, las infecciones o la exposición a toxinas o al estrés— interaccionan a veces con los genes y aumentan el riesgo de dañar las vías dopaminérgicas del feto. El mal funcionamiento de esas vías es el caldo de

cultivo para la aparición de la esquizofrenia años más tarde, cuando el cerebro del adolescente responde a las tensiones de la vida cotidiana generando un exceso de dopamina.

Los mismos sucesos o situaciones ambientales adversas que se dan durante el embarazo pueden determinar también el desarrollo de los circuitos del córtex prefrontal, circuitos que modulan el pensamiento y la voluntad. Las anomalías existentes en esos circuitos neuronales dan lugar a los síntomas cognitivos que presentan los esquizofrénicos, y concretamente a la alteración de la memoria funcional.

Piensa en la memoria funcional como la capacidad de recordar, durante un breve lapso de tiempo, la información que necesitas para canalizar el pensamiento y la conducta. En este preciso momento, estás usando la memoria funcional para tener en cuenta lo que acabas de leer, con la esperanza de que lo próximo que leas sea una consecuencia lógica de lo anterior. Un daño en la memoria funcional dificultaría esa operación, de igual modo que te haría más difícil planificar el día o conservar un trabajo.

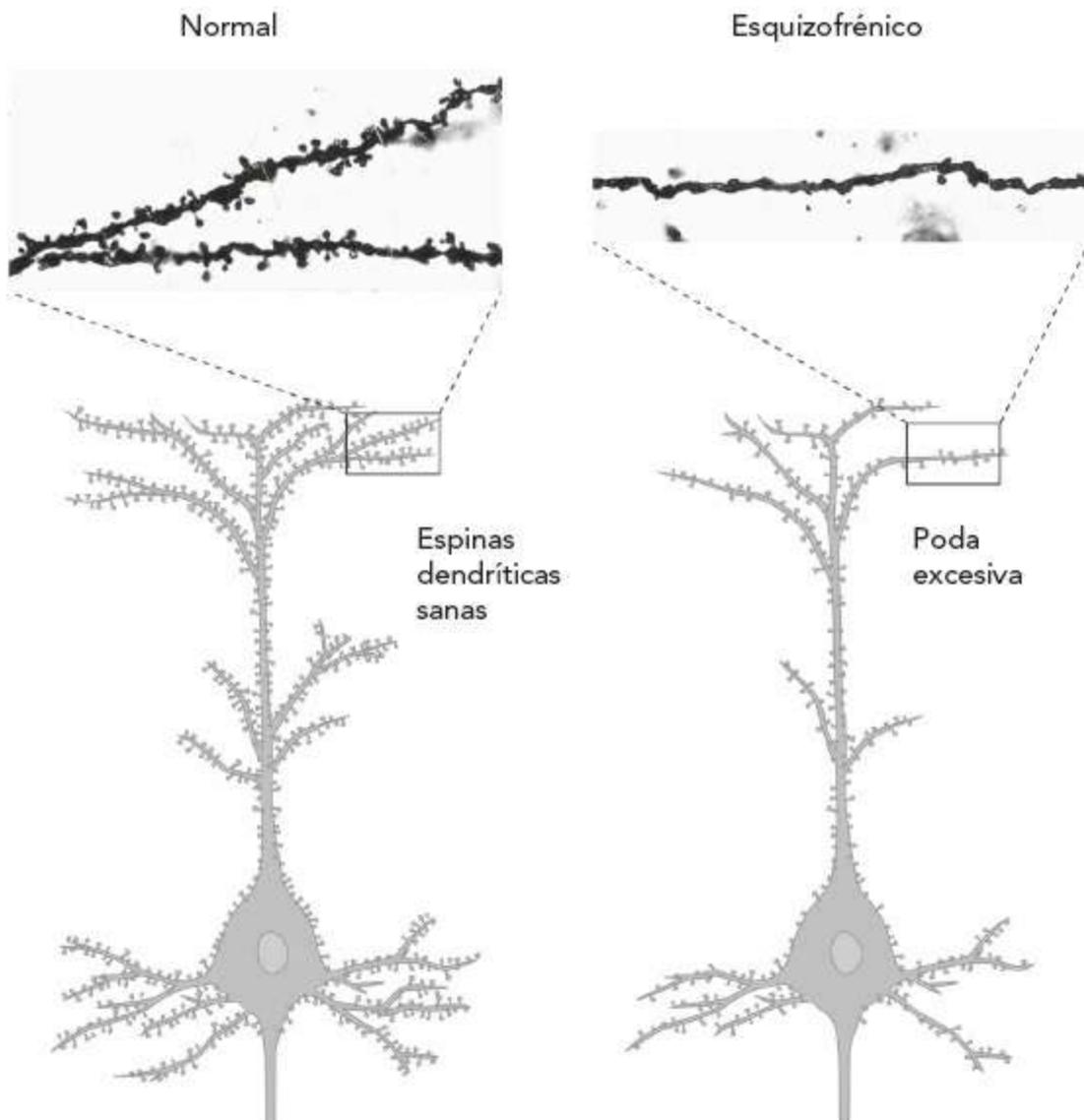
La memoria funcional evoluciona desde la infancia hasta el final de la adolescencia, volviéndose cada vez más efectiva con el paso del tiempo. A los siete años de edad, los niños a los que se les diagnosticará una esquizofrenia diez o quince años más tarde tienen una memoria funcional normal. A los dieciocho años de edad, la memoria funcional está muy por debajo de lo que correspondería a esta etapa del desarrollo. Un componente clave de la memoria funcional lo constituyen las neuronas piramidales del córtex prefrontal, así llamadas porque su cuerpo celular se asemeja a un triángulo. En todos los demás aspectos, esas células son como cualquier otra neurona, tanto estructural como funcionalmente.

Como hemos visto, las neuronas envían información a través del axón, el cual establece conexiones sinápticas con las dendritas de una célula diana. Casi todas las sinapsis de una neurona piramidal están situadas en unas pequeñas protuberancias de las dendritas, denominadas *espinas dendríticas*. El número de espinas dendríticas de una neurona es una medida aproximada de la abundancia y viveza de la información que recibe.

Las espinas dendríticas empiezan a formarse sobre las neuronas piramidales durante los tres primeros meses del embarazo. Desde entonces hasta los primeros años de vida, la cantidad de espinas dendríticas, y la cantidad de sinapsis que contienen, aumenta rápidamente. De hecho, el cerebro de un niño de tres años contiene el doble de sinapsis que el de un adulto. Aproximadamente a partir de la pubertad, la poda sináptica elimina las espinas dendríticas que el cerebro no está utilizando, incluidas las espinas que en realidad no aportan nada a la memoria funcional. La poda sináptica es especialmente activa durante la adolescencia y el comienzo de la madurez.

En el caso de la esquizofrenia, la poda sináptica parece volverse loca durante la adolescencia, por lo que corta muchísimas más espinas dendríticas de la cuenta (figura 4.3). Por consiguiente, las neuronas piramidales se quedan con tan pocas conexiones sinápticas en la corteza prefrontal que no pueden formar los sólidos circuitos neuronales que necesitamos para que la memoria funcional y otras complejas funciones cognitivas se comporten adecuadamente. La hipótesis del exceso de poda con respecto a la esquizofrenia, propuesta por Irwin Feinberg, de la Universidad de California en Davis,<sup>2</sup> ha sido documentada por David Lewis y Jill Glausier, de la Universidad de Pittsburgh.<sup>3</sup> Se cree que un defecto similar afecta a las neuronas piramidales del hipocampo, lo que influiría negativamente en la memoria.

Puesto que el objetivo de la poda sináptica es deshacerse de las dendritas superfluas, Lewis dedujo que el exceso de poda podría deberse a que no hay suficientes dendritas activas, es decir, que algo impediría que las neuronas piramidales recibieran las señales sensoriales necesarias para mantener ocupadas a las espinas dendríticas. El supuesto culpable en este caso sería el tálamo, esto es, la parte del cerebro que teóricamente envía señales sensoriales a la corteza prefrontal. Si el tálamo deja de hacer su trabajo, tal vez sea porque él mismo ha perdido células. De hecho, algunos estudios dicen que el tálamo es más pequeño de lo normal en el caso de los esquizofrénicos.



**Figura 4.3.** Poda del brote dendrítico de una neurona piramidal: obsérvense las espinas dendríticas de un cerebro normal y las del cerebro de un esquizofrénico.

Así pues, el problema que plantea la esquizofrenia es muy distinto del que observamos en la depresión o el trastorno bipolar. Como vimos en el capítulo 3, esos trastornos se deben a un defecto *funcional*, por cuya causa los circuitos neuronales bien construidos dejan de funcionar correctamente. A menudo, esos defectos son corregibles. La esquizofrenia, al igual que los trastornos del espectro autista, implican un defecto *anatómico*, por cuya

causa ciertos circuitos neuronales no se desarrollan adecuadamente. Para corregir esos defectos anatómicos de la esquizofrenia, los científicos tendrán que idear alguna forma de intervenir en la poda sináptica durante el desarrollo o de crear compuestos que estimulen el crecimiento de nuevas espinas más adelante.

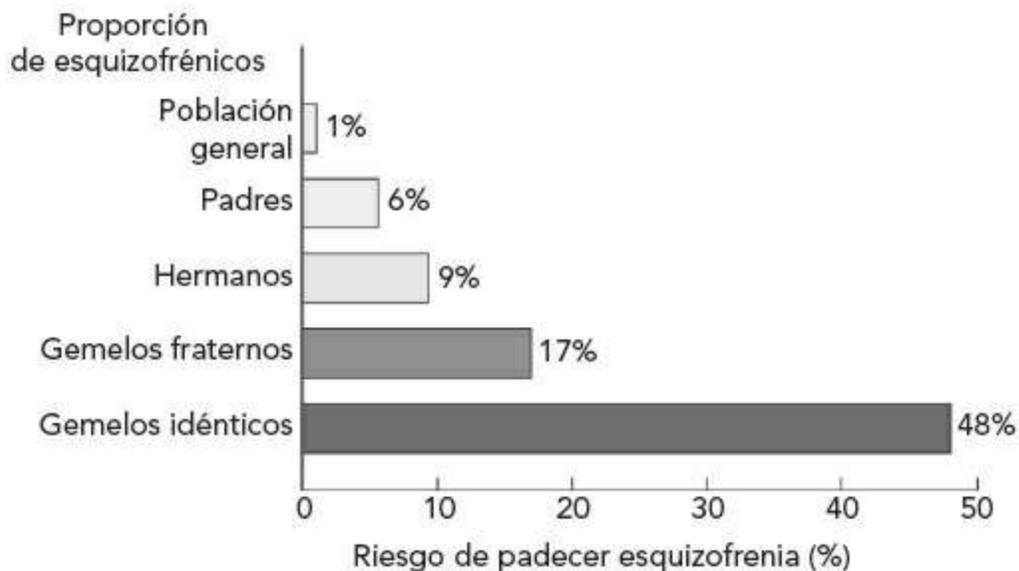
La esquizofrenia se caracteriza también por otras irregularidades anatómicas, entre las que se encuentran el adelgazamiento de las capas de materia gris de las regiones temporal y parietal del córtex y del hipocampo, así como la dilatación de los ventrículos laterales, es decir, los espacios vacíos por los que fluye el líquido cefalorraquídeo. El agrandamiento de los ventrículos laterales probablemente se deba a la consiguiente pérdida de materia gris en el córtex. Al igual que el exceso de poda sináptica, esas anomalías cerebrales se manifiestan durante los primeros años de vida, lo que sugiere que influyen en el desarrollo de la esquizofrenia. La existencia de anomalías anatómicas y su paralelismo con respecto a la aparición de síntomas cognitivos han reforzado la antigua creencia de que los síntomas cognitivos de la esquizofrenia se deben al funcionamiento anormal de la materia gris.

#### LA GENÉTICA DE LA ESQUIZOFRENIA

Si tuvieras un gemelo idéntico que padeciera esquizofrenia, tendrías aproximadamente el 50% de posibilidades de contraer esa enfermedad, con independencia de que os hubierais criado juntos o no. El riesgo de padecer esquizofrenia sería más de cien veces superior al que se da entre la población general. Los datos relativos a los gemelos nos indican dos cosas: en primer lugar, la esquizofrenia tiene un poderoso componente genético, con independencia del entorno; y, en segundo lugar, esos genes no actúan solos, porque el riesgo no es del cien por cien. Los genes y el entorno deben interactuar entre sí para causar la enfermedad (figura 4.4).

Durante los últimos años, muchos científicos, en colaboración con miles de pacientes y sus familias, se propusieron comprender ese riesgo genético. Querían saber qué genes inciden en las anomalías cerebrales en los

esquizofrénicos, y en qué tipo de funciones intervienen esos genes.<sup>4</sup> Descubrieron que, aunque los síntomas no se manifiestan hasta el final de la adolescencia, muchos genes causantes de esquizofrenia actúan sobre el cerebro antes del nacimiento. Ese hallazgo está en consonancia con el hecho de que las personas son vulnerables a los factores de riesgo ambiental durante los primeros años de vida, aunque no parezcan enfermas hasta mucho tiempo después.



**Figura 4.4.** Riesgo genético de padecer esquizofrenia. Como muestra este gráfico, la población general tiene un 1% de probabilidades de padecer esquizofrenia, mientras que los parientes de un esquizofrénico tienen un riesgo mayor, alcanzando casi el 50% en el caso de los gemelos idénticos.

Los científicos han llegado a la conclusión de que las variaciones genéticas que intervienen en trastornos complejos como el autismo, la esquizofrenia o la bipolaridad son o bien comunes o bien raras. Una variación común es aquella que fue introducida en el genoma humano hace muchas generaciones y ahora está presente en más del 1% de la población mundial; dichas variaciones se denominan *polimorfismos*. Las variaciones raras o *mutaciones* aparecen en menos del 1% de la población mundial. Ambos tipos

de variaciones incrementan las probabilidades de contraer una enfermedad o de sufrir un trastorno del desarrollo. Y ambos tipos de variaciones predisponen a la esquizofrenia.

El mecanismo mórbido de la variante rara muestra que las mutaciones infrecuentes en el genoma de un individuo incrementan considerablemente el riesgo de padecer un trastorno relativamente común. Según vimos en el capítulo 2, un cambio raro en la estructura de un cromosoma —o la variación en el número de copias— acrecienta notablemente el riesgo de padecer trastornos del espectro autista. Lo mismo cabe decir de la esquizofrenia; de hecho, esa misma variación en el número de copias del cromosoma 7, que aumenta el riesgo de padecer trastornos del espectro autista, también hace mayor el riesgo de sufrir esquizofrenia. Además, como sucede con el autismo, las mutaciones *de novo* en el ADN —las que se producen de manera espontánea en el esperma del padre— incrementan el riesgo de padecer esquizofrenia y trastorno bipolar. Puesto que el esperma de los hombres mayores sigue dividiéndose y el esperma más viejo sufre mutaciones más frecuentes, los padres mayores tienen más probabilidades que los padres jóvenes de tener hijos esquizofrénicos.

El mecanismo mórbido de la variante común muestra que tanto la esquizofrenia como los trastornos del espectro autista se manifiestan cuando muchos polimorfismos de una serie de genes diferentes actúan juntos para aumentar el riesgo. A diferencia de la mutación rara, que acrecienta muchísimo el riesgo, cada una de esas variantes comunes solo produce un pequeño efecto. Las pruebas más fehacientes del mecanismo de la variante común se obtienen gracias al estudio colaborativo de la esquizofrenia. Esos científicos han estudiado las relaciones entre la esquizofrenia y millones de variantes comunes en el genoma de miles de personas. Se han descubierto ya aproximadamente cien variantes genéticas relacionadas con la esquizofrenia. A ese respecto, la genética de la esquizofrenia refleja bien la de otras enfermedades frecuentes, como la diabetes, las dolencias cardíacas, las embolias y los trastornos autoinmunitarios.

Durante un tiempo se pensó que los mecanismos mórbidos de las variantes rara y común se excluían mutuamente, pero recientes estudios sobre el autismo, la esquizofrenia y el trastorno bipolar sugieren que cada desorden

tiene un riesgo genético subyacente, aparte de cualquier variación genética rara, causada por las alteraciones en el número de copias o por las mutaciones espontáneas (capítulo 1, tabla 1). El riesgo subyacente de esquizofrenia, por ejemplo, es del 1% de la población general. La contribución relativa de las variaciones genéticas al riesgo subyacente es algo distinta para cada trastorno, pero ciertas características parecen ser universales. Las variaciones comunes, cada una de las cuales comporta un pequeño riesgo, son en parte responsables del trastorno en un número relativamente elevado de personas, mientras que las mutaciones raras, cada una de las cuales comporta un riesgo mayor, suelen contribuir al trastorno en menos del 1% de los individuos afectados.

Tal vez el descubrimiento más sorprendente del esfuerzo colaborativo sobre la genética de la esquizofrenia sea que parte de los mismos genes que implican un riesgo de esquizofrenia también implican un riesgo de trastorno bipolar. Es más: ese riesgo se extiende asimismo a los trastornos del espectro autista.

De modo que nos encontramos con tres diagnósticos distintos — autismo, esquizofrenia y trastorno bipolar— que comparten variantes genéticas. Esa coincidencia sugiere que las tres enfermedades tienen otras características en común durante los primeros años de vida.

#### DELECIÓN DE GENES

Uno de cada cuatro mil bebés nace sin una parte del cromosoma 22 en su genoma. La cantidad de ADN faltante es variable, pero por lo general abarca unos tres millones de elementos básicos, llamados *pares de base*, que originan la pérdida de entre treinta y cuarenta genes. Puesto que el ADN faltante es el de una región medial del cromosoma, en una ubicación denominada q11, se dice que las personas con esa pérdida padecen el síndrome de delección 22q11.

Dicho síndrome presenta síntomas muy variables. Casi todos los portadores de la delección tienen anomalías en la cara y la cabeza, como labio leporino o paladar hendido, y más de la mitad muestran trastornos

cardiovasculares. También presentan déficits cognitivos que van desde alteraciones de la memoria funcional y la función ejecutiva, así como pequeñas dificultades de aprendizaje, hasta el retraso mental. Aproximadamente, al 30% de los adultos que padecen el síndrome se les diagnostican trastornos psiquiátricos, incluidos el trastorno bipolar y los problemas de ansiedad. Pero la esquizofrenia es, con diferencia, el trastorno más frecuente. De hecho, el riesgo de contraer esquizofrenia, para un portador del síndrome de delección 22q11, es entre veinte y veinticinco veces mayor que el riesgo de desarrollar esquizofrenia entre la población general.

Con el fin de averiguar qué genes eran los causantes de diversos problemas médicos relacionados con dicho síndrome, los científicos buscaron un animal que sirviera de modelo para la delección. Resulta que una secuencia de ADN en el cromosoma 16 del ratón tiene casi todos los genes que están presentes en la región q11 del cromosoma 22 humano. Al eliminar una sección de esa región en diferentes ratones, los científicos pudieron generar varios modelos en ratones del síndrome humano.

Los modelos revelaron que la pérdida de un factor de transmisión —una proteína que regula la expresión génica— es la causante de muchas enfermedades no psiquiátricas, entre las que se encuentran el paladar hendido y algunas cardiopatías. Muchos científicos usan ahora modelos ratoniles para determinar qué genes específicos de la región 22q11 contribuyen con su ausencia al desarrollo de la esquizofrenia. Considerando la prevalencia de la esquizofrenia entre los portadores de esa delección, los científicos tienen ahora la oportunidad de identificar dichos genes.

En 1990, David St. Clair y sus colegas de la Universidad de Edimburgo describieron a una familia escocesa con una gran prevalencia de enfermedades mentales.<sup>5</sup> Treinta y cuatro miembros de la familia eran portadores de lo que se conoce como *translocación autosómica equilibrada*, es decir, que dos cromosomas no sexuales diferentes se han desprendido y han cambiado de lugar. De los treinta y cuatro miembros de la familia en los que se observa esa translocación, a cinco se les diagnosticó esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo (esquizofrenia más manía o depresión) y a siete depresión.

Los investigadores identificaron dos genes que son interrumpidos por la translocación: *disruption in schizophrenia 1* (DISC1) y *disruption in schizophrenia 2* (DISC2). Aunque esa translocación en particular solo se ha encontrado en una familia, la incidencia especialmente elevada de trastornos psiquiátricos entre sus miembros sugiere que esos dos genes, y otros genes próximos al locus donde se interrumpieron los cromosomas, son los causantes de los síntomas psicóticos en el caso de la esquizofrenia y de los trastornos del ánimo. Dos grupos distintos de investigadores hallaron otro indicio genético: algunos polimorfismos del gen DISC1 suelen producirse juntos y parecen estar relacionados con el riesgo de padecer esquizofrenia.<sup>6</sup> Hasta ahora los estudios se han centrado en el gen DISC1 porque el DISC2 no produce una proteína concreta; sin embargo, se cree que el gen DISC2 desempeña una función en la regulación del DISC1.

Numerosos estudios realizados con ratones y moscas del vinagre muestran que el DISC1 afecta a una serie de funciones cerebrales entre las que se encuentran la señalización intracelular y la expresión génica. El gen DISC1 es de especial importancia para el desarrollo cerebral, porque permite que las células se trasladen a la ubicación adecuada, que ocupen su lugar y que se diferencien para constituir diversos tipos de células. La interrupción del gen DISC1 pone en peligro su capacidad para desempeñar esas críticas funciones evolutivas.

En conjunto, los modelos ratoniles muestran claramente que la interrupción del gen DISC1 produce déficits típicos de la esquizofrenia. Además, todos los modelos muestran, en la estructura celular, cambios semejantes a los que se observan en los esquizofrénicos. Las imágenes cerebrales de un modelo, por ejemplo, muestran que los ventrículos laterales son más grandes y el córtex más pequeño. Otro modelo muestra que la interrupción de la función génica poco después del parto produce un comportamiento anormal en los ratones adultos. El papel del gen DISC1 en la esquizofrenia, así como los descubrimientos hechos con ratones, se ajustan a la idea de que la esquizofrenia es un trastorno del desarrollo cerebral.

La poda sináptica normal, de la que el cerebro se vale para recortar las conexiones neuronales innecesarias, es extremadamente activa durante la adolescencia y el comienzo de la edad adulta, teniendo lugar principalmente en la corteza prefrontal. Como hemos visto, los esquizofrénicos tienen menos sinapsis en esa área del cerebro que las personas «normales», razón por la cual los científicos llevan tiempo sospechando que en el caso de los primeros la poda sináptica es excesiva.

Recientemente, Steven McCarroll, Beth Stevens, Aswin Sekar y sus colegas de la Harvard Medical School aportaron más pruebas que apoyan esta hipótesis. También describieron cómo y por qué sale mal la poda, identificando el gen responsable de ese defecto.<sup>7</sup>

Los investigadores se centraron en una región concreta del genoma humano, un locus denominado *complejo mayor de histocompatibilidad* (CMH). Ese complejo de genes del cromosoma 6 codifica proteínas esenciales para la identificación de moléculas ajenas, lo cual influye de manera crítica en la respuesta inmunitaria. El locus CMH, que se había relacionado claramente con la esquizofrenia en estudios genéticos anteriores, contiene un gen denominado C4. La actividad del gen C4 —es decir, su nivel de expresión— varía considerablemente entre unas personas y otras. Los investigadores querían averiguar cómo se relacionan las variaciones del gen C4 con su nivel de expresión y si este tiene que ver con la esquizofrenia.

McCarroll, Stevens, Sekar y sus colegas analizaron el genoma de más de 64.000 personas con y sin esquizofrenia, y descubrieron que los esquizofrénicos tenían más probabilidades de ser portadores de una variante del gen C4, conocida como C4-A. Ese hallazgo sugería que el C4-A aumenta el riesgo de padecer esquizofrenia.

Estudios anteriores habían descubierto que las proteínas que producen los genes del locus CMH desempeñan una función inmunitaria e intervienen en la poda sináptica durante el desarrollo normal, lo que planteaba una cuestión de especial importancia: ¿cuál es exactamente el papel de la proteína que produce el gen C4-A? Para responder a la pregunta, los científicos criaron ratones sin ese gen y observaron una poda sináptica inferior a lo normal, lo que indicaba que el papel de la proteína consiste en aumentar la poda y que el exceso de aquella conlleva un exceso de esta. En las

investigaciones con esos ratones, McCarroll, Stevens, Sekar y sus colegas también descubrieron que, durante el desarrollo normal, la proteína C4-A «etiqueta» las sinapsis que hay que podar. Cuanto más activo sea el gen C4-A, tantas más sinapsis se interrumpirán.

En conjunto, esos estudios sugieren que la sobreexpresión de la variante C4-A implica un exceso de poda sináptica, el cual, durante el final de la adolescencia y comienzo de la madurez —cuando la poda sináptica normal mete la directa—, modifica la anatomía del cerebro y explica tanto la aparición tardía de la esquizofrenia como el adelgazamiento de la corteza prefrontal.

El hecho de ser portador de una variante génica que intensifica la poda no basta en sí mismo para causar esquizofrenia, pues hay muchos más factores en juego. Pero, en un pequeño subgrupo de personas, un gen específico (el C4-A) da lugar a una serie de cambios anatómicos que causan esquizofrenia. Así, McCarroll, Stevens, Sekar y sus colegas, al realizar la primera verdadera incursión en la etiología de la esquizofrenia, han posibilitado un camino que eventualmente puede conducir a nuevos tratamientos. Además, este tipo de estudios inspiraron a otros investigadores, que están intentando utilizar la genética para avanzar en el conocimiento de los trastornos psiquiátricos.<sup>8</sup>

#### REGULACIÓN DE LOS SÍNTOMAS COGNITIVOS DE LA ESQUIZOFRENIA

Más arriba vimos que el exceso de producción de dopamina contribuye al desarrollo de la esquizofrenia y que los fármacos antipsicóticos producen su efecto bloqueando los receptores de dopamina de la vía mesolímbica. También vimos que las imágenes del cerebro muestran tanta más dopamina cuantos más receptores del cuerpo estriado aparecen en los esquizofrénicos. Además, al menos en algunos casos, el número tan elevado de receptores D2 puede estar determinado genéticamente. A la luz de esos hallazgos, Eleanor Simpson, Christoph Kellendonk y yo mismo nos propusimos determinar si el exceso de receptores D2 en el cuerpo estriado origina los síntomas cognitivos de la esquizofrenia.<sup>9</sup>

Para ello, creamos un modelo ratonil con un gen humano que sobreexpresa los receptores D2 del cuerpo estriado. Descubrimos que ese gen transferido o transgén deteriora los mismos procesos cognitivos en los ratones que en las personas con esquizofrenia. Pero lo más interesante fue que, si bien los déficits motivacionales desaparecían cuando el transgén estaba desconectado, los déficits cognitivos no se extinguían, sino que perduraban durante mucho tiempo. De hecho, la acción del transgén durante el período de desarrollo prenatal bastaba para causar déficits cognitivos durante la madurez.

Esos hallazgos dan forma a tres nuevas ideas de gran importancia.

En primer lugar, el exceso de dopamina en la vía mesolímbica, debido a una sobreabundancia de receptores D2, podría ser la principal causa de los síntomas cognitivos, pues esa vía conduce a la corteza prefrontal, que es donde se manifiestan. En segundo lugar, los antipsicóticos que bloquean los receptores D2 mitigan los síntomas positivos de la esquizofrenia, pero hacen poco o ningún efecto en los síntomas cognitivos. ¿Por qué? Porque esta medicación se administra demasiado tarde, mucho después de que se hayan producido cambios irreversibles. En tercer lugar, puesto que los síntomas cognitivos y negativos están muy correlacionados en el caso de los esquizofrénicos, tal vez se deban a los mismos factores.

Todas esas complejas manipulaciones —crear deleciones, insertar transgenes e incrementar el número de receptores D2 en animales de laboratorio— son solo algunas de las herramientas que usan los científicos para averiguar las causas de la esquizofrenia, la depresión y el trastorno bipolar. En un sentido más amplio, esas manipulaciones empiezan a darnos más pistas sobre la relación de la neurociencia con la psicología cognitiva, sobre la relación entre el cerebro y la mente.

## MIRAR AL FUTURO

Antes de abordar otros trastornos cerebrales, vale la pena reexaminar algunas importantes contribuciones que al conocimiento del cerebro sano ha hecho la investigación científica, basándose en estudios sobre el autismo, los

trastornos de ánimo y la esquizofrenia.

Es difícil subestimar la importancia de la imagenología cerebral. Nuestra comprensión de cómo y dónde afectan al cerebro los trastornos psiquiátricos y del espectro autista ha ido acompañada de progresos tecnológicos, y los estudios científicos, puesto que suelen comparar los cerebros de las personas tanto si padecen un trastorno mental determinado como si no, nos han dado también nuevas perspectivas con respecto al cerebro sano. La imagenología ha progresado hasta tal punto que llega a mostrarnos qué regiones, y hasta qué circuitos neuronales dentro de esas regiones, resultan esenciales para el funcionamiento del cerebro.

La imagenología también ha confirmado que la psicoterapia es un tratamiento biológico, es decir, que modifica físicamente el cerebro, de igual modo que lo modifican los medicamentos. La imagenología ha llegado a prever, en algunos casos de depresión, a qué pacientes conviene tratar con fármacos, con psicoterapia, o con ambas cosas.

También hemos visto que algunos descubrimientos críticos de la naturaleza de la depresión y la esquizofrenia se produjeron de manera accidental, cuando se observó que los fármacos diseñados para el tratamiento de otra enfermedad hacían efecto en las personas que padecían esos trastornos cerebrales. Investigaciones subsiguientes sobre cómo actúan en el cerebro los medicamentos nos mostraron algunos pilares bioquímicos de la depresión y la esquizofrenia, y nos sirvieron para encontrar tratamientos mejores para quienes padecen estos trastornos.

Los progresos científicos están descubriendo que las variaciones genéticas —tanto si son comunes como si no— crean el riesgo de desarrollar complicados trastornos cerebrales. Especialmente fascinante es el descubrimiento de los genes compartidos que intervienen en la esquizofrenia y el trastorno bipolar, así como en la esquizofrenia y en los trastornos del espectro autista. Ese conocimiento de la naturaleza molecular de la depresión y de la esquizofrenia también nos ha servido para comprender mejor los estados de ánimo normales y el pensamiento estructurado.

Por último, hemos de recordar cuánto debemos a los modelos animales. Los estudios genéticos sobre el comportamiento social de los animales han demostrado que algunos genes que intervienen en el comportamiento social

de los modelos animales también contribuyen a nuestra propia conducta social; las mutaciones de esos genes influyen, probablemente, en los trastornos del espectro autista. Recientes estudios sobre la esquizofrenia confían especialmente en los modelos ratoniles para conocer las causas de ese trastorno del pensamiento y la voluntad.

En un sentido más amplio, los estudios sobre el autismo, la depresión, el trastorno bipolar y la esquizofrenia —así como sobre las funciones cerebrales a las que afectan— nos han permitido indagar más en la naturaleza de nuestra mente y de nuestro sentido de identidad. Esas ideas dan forma a una nueva comprensión de la naturaleza humana y contribuyen por tanto al surgimiento de un nuevo humanismo.

## La memoria o el almacén del yo: la demencia

El aprendizaje y la memoria son dos de los aspectos más prodigiosos de la mente. El aprendizaje es el proceso mediante el cual adquirimos nuevos conocimientos acerca del mundo, y la memoria es el proceso mediante el cual conservamos esos conocimientos a lo largo del tiempo. Casi todo lo que sabemos del mundo y casi todas las capacidades que tenemos no constituyen una «cosa» implícita, sino que las hemos aprendido y las hemos ido elaborando a lo largo de la vida. Por consiguiente, somos en buena medida lo que somos gracias a lo que hemos aprendido y a lo que recordamos.

La memoria es parte integrante de todas las funciones cerebrales, desde la percepción hasta la acción. Nuestro cerebro crea, almacena y revisa los recuerdos, utilizándolos constantemente para dar sentido al mundo. Dependemos de la memoria para pensar, aprender, tomar decisiones e interaccionar con otras personas. Cuando la memoria falla, esas facultades mentales esenciales se resienten. Por tanto, la memoria es el adhesivo que aglutina nuestra vida mental. Sin su capacidad unificadora, la conciencia se descompondría en tantos fragmentos como segundos tiene el día.

No es de extrañar que nos preocupemos constantemente por la fiabilidad de la memoria.

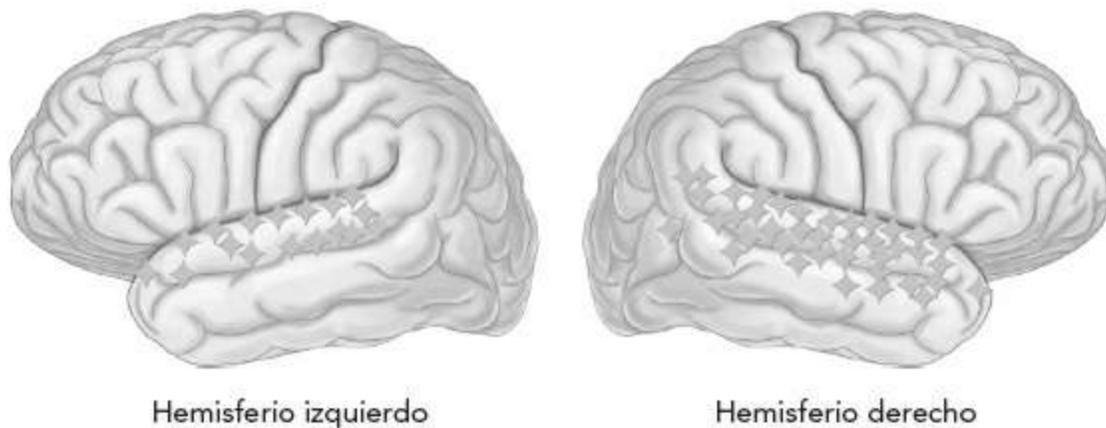
Hemos visto que las alteraciones de la memoria forman parte de la depresión y de la esquizofrenia, pero ¿qué ocurre con la pérdida de memoria *per se*? ¿La pérdida de memoria es inherente al envejecimiento? ¿Es esa pérdida de memoria, propia de la senectud, distinta de la enfermedad de Alzheimer y de otros trastornos que afectan a la retentiva?

Este capítulo describe en primer lugar lo que sabemos acerca de la memoria, incluyendo cómo aprendemos y cómo almacena el cerebro lo que hemos aprendido. Luego analiza el envejecimiento del cerebro y tres trastornos neurológicos que afectan a la memoria: la amnesia característica de la vejez, el alzhéimer y la demencia frontotemporal. Se cree que tanto el alzhéimer como la demencia frontotemporal, así como el párkinson y la enfermedad de Huntington, que examinaremos en el capítulo 7, se deben en parte a un defectuoso plegamiento de proteínas. Pero, antes de examinar el envejecimiento del cerebro y el plegamiento de proteínas, fijémonos en los distintos tipos de memoria, en cómo se forman y dónde se almacenan.

#### EN BUSCA DE LA MEMORIA

La memoria es una función mental compleja, tan compleja, de hecho, que los científicos se preguntaron al principio si era incluso posible almacenarla en una región concreta del cerebro. Muchas personas pensaban que no era posible. Sin embargo, como vimos en el capítulo 1, Wilder Penfield —el prestigioso neurocirujano canadiense— hizo un asombroso descubrimiento en la década de 1930. Cuando estimulaba el lóbulo temporal de los epilépticos antes de operarlos (figura 5.1), algunos pacientes parecían tener recuerdos, como, por ejemplo, una nana que les cantaba su madre o un perro persiguiendo a un gato.

Penfield había trazado mapas sensoriales y motores de la función cerebral, pero la memoria era una cuestión distinta y más compleja. Wilder Penfield contactó con Brenda Milner —una brillante psicóloga cognitiva del Instituto Neurológico de Montreal— y juntos estudiaron el lóbulo temporal, concretamente la superficie medial (interior) y el papel que desempeña en la memoria.



**Figura 5.1.** Obsérvense los puntos de estimulación del lóbulo temporal (representados en forma de diamante), que evocan recuerdos auditivos en los hemisferios izquierdo y derecho del cerebro.

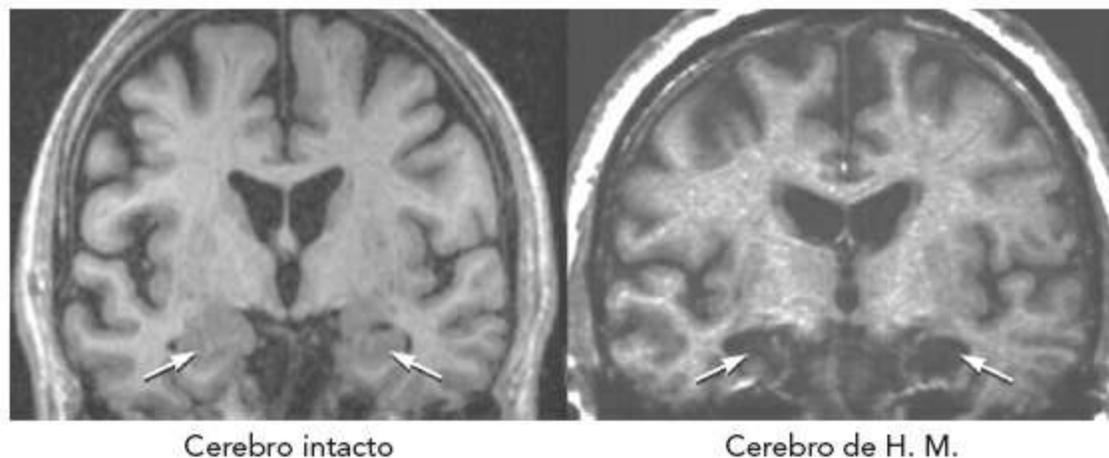
Un buen día, Penfield recibió una llamada de William Scoville, un neurocirujano de New Haven (Connecticut), quien había operado a un hombre que tenía fuertes convulsiones. Ese hombre era H. M. (figura 5.2), quien llegó a ser uno de los pacientes más conocidos de la historia de la neurociencia.



**Figura 5.2.** H. M.

A H. M. lo había atropellado un ciclista cuando tenía nueve años. La lesión en la cabeza le produjo epilepsia. A los dieciséis años empezó a tener convulsiones graves. Lo trataron con las dosis máximas de anticonvulsivos de las que se disponía entonces, pero la medicación no le sirvió de nada. Aunque era listo, le costó mucho terminar el bachillerato y conservar un trabajo, debido a las frecuentes convulsiones. Al final, H. M. acudió a Scoville en busca de ayuda. Este dedujo que H. M. tenía dañadas las estructuras hipocampales de los lóbulos temporales, por lo que le extirpó parte de la región medial del lóbulo temporal, incluido el hipocampo (figura 5.3).

La operación curó la epilepsia de H. M., pero le dejó graves problemas de memoria. Aunque siguió siendo el joven amable, cordial, gentil, simpático y tranquilo que siempre había sido, H. M. perdió la capacidad de conservar nuevos recuerdos a largo plazo. Recordaba a las personas a las que conocía desde hacía muchos años antes de la operación, pero no recordaba a nadie que hubiera conocido después de esta. No sabía ni cómo ir al servicio en el hospital. Scoville invitó a Milner a estudiar el caso de H. M., y esta terminó trabajando con él durante veinte años. Sin embargo, cada vez que entraba en la habitación de H. M., era como si este la viera por primera vez.

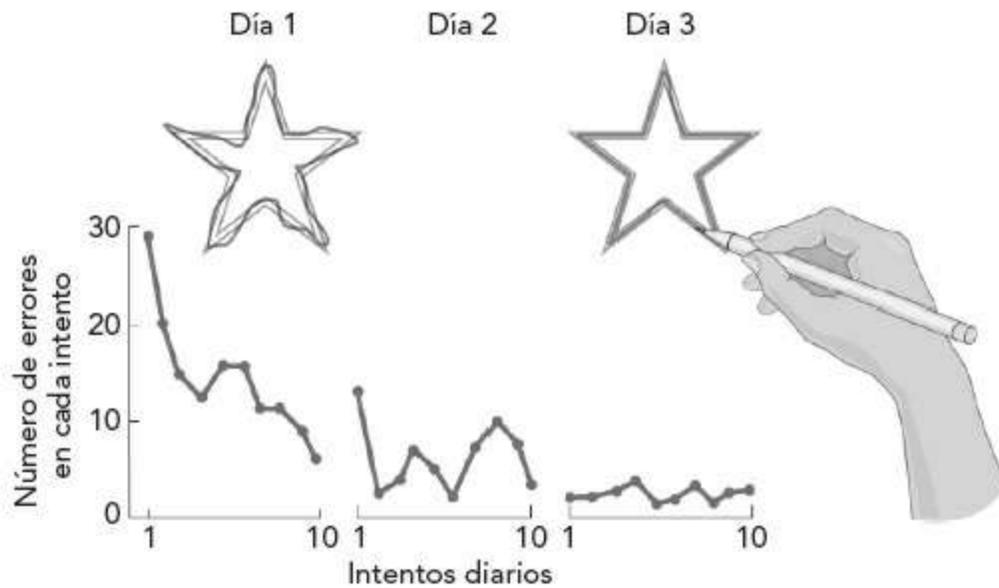


**Figura 5.3.** Comparación entre un cerebro intacto y el cerebro de H. M., tras extirparle parte de la región medial del lóbulo temporal (ver flechas).

Durante mucho tiempo, Milner pensó que el déficit de memoria de H. M. afectaba a todas las áreas del conocimiento. Pero un día hizo un extraordinario descubrimiento. Le pidió que trazara la forma de una estrella mirando la mano, el lápiz y el papel en un espejo. Casi todos los que intentan hacer ese ejercicio cometen errores el primer día, dibujando fuera de la línea de la estrella y teniendo que corregir, pero las personas con una memoria normal mejoran considerablemente al cabo de tres días. Si su memoria afectase a todas las áreas del conocimiento, H. M. no mostraría esa mejora. Sin embargo, al cabo de tres días, y pese a no recordar el ejercicio ni a la doctora Milner, H. M. realizaba esa tarea motora como cualquier otra persona (figura 5.4).

Puesto que H. M. no recordaba haber practicado el ejercicio, los científicos conjeturaron que el aprendizaje motor, a diferencia de otros tipos de aprendizaje, debía de comportar una forma especial de memoria, debía de estar gobernado por otros sistemas cerebrales.

Los neurocientíficos avalaron esa hipótesis durante mucho tiempo, hasta que Larry Squire, de la Universidad de California en San Diego, descubrió que las personas con daños en la región medial de los lóbulos temporales (las zonas que le extirparon a H. M.) son capaces de aprender algo más que habilidades motoras. Su capacidad lingüística es normal, y pueden aprender toda una serie de habilidades perceptivas, como por ejemplo leer en un espejo. También adquieren hábitos y otras formas sencillas de aprendizaje. Si esa gama de capacidades cognitivas se mantenía —argumentaba Squire—, entonces esas personas utilizaban un sistema de memoria diferente.<sup>1</sup>



**Figura 5.4.** Aprendizaje de una tarea motora.

Squire llegó a la conclusión de que en el cerebro hay dos grandes sistemas de memoria. Una es la *memoria explícita* o *declarativa*, que nos permite recordar conscientemente lugares, objetos y personas. Es a la que nos referimos cuando hablamos de «memoria» en el lenguaje coloquial. Dicha memoria refleja nuestra capacidad consciente de recordar hechos y acontecimientos. La memoria explícita se basa en la región medial del lóbulo temporal, lo que explica por qué H. M. no recordaba a las personas —ni los hechos ni acontecimientos— del pasado.

El segundo tipo de memoria, la que identificó Squire, es la *memoria implícita* o *no declarativa*, la que usa el cerebro para las habilidades motoras que llevamos a cabo de manera automática, como conducir un coche o usar la gramática. Cuando hablas, por lo general, no eres consciente de la gramática, sino que simplemente hablas. Lo misterioso de la memoria implícita —razón por la cual casi nunca le prestamos atención— es su condición de inconsciente. La realización de tareas se perfecciona gracias a la experiencia, pero no somos conscientes de ella ni tenemos la sensación de estar usando la memoria al realizar una tarea. De hecho, las investigaciones muestran que la realización de tareas implícitas empeora cuando tomamos conciencia de la acción.

No es de extrañar, por tanto, que los sistemas cerebrales de los que depende la memoria implícita sean distintos de los de la memoria explícita. En vez de basarse en regiones cognitivas superiores, como la región medial del lóbulo temporal, la memoria implícita depende sobre todo de aquellas regiones del cerebro que responden a estímulos, como por ejemplo la amígdala, el cerebelo y los ganglios basales, o, en los casos más simples, del arco reflejo.

Una subclase especialmente importante de la memoria implícita se hace evidente en la memoria relacionada con el condicionamiento. Aristóteles fue el primero en sugerir que ciertos tipos de aprendizaje requieren la asociación de ideas. Por ejemplo, cuando ves un árbol cubierto de lucecitas, piensas en la Navidad. Esa noción fue elaborada y formalizada por John Locke, David Hume y John Stuart Mill, los antecesores de la psicología moderna.

En 1910, Ivan Pavlov llevó esa idea un paso más adelante. En investigaciones con perros, Pavlov se dio cuenta de que los animales empezaban a salivar cuando él entraba en la habitación, incluso cuando no les llevaba la comida. Dicho de otro modo, los perros habían aprendido a relacionar un estímulo neutro (su entrada en la sala) con un estímulo positivo (la comida). Pavlov llamó al estímulo neutro *estímulo condicionado* y al estímulo positivo, *estímulo incondicionado*, y denominó *condicionamiento* a esa forma de aprendizaje asociativo.

Basándose en sus observaciones, Pavlov diseñó un experimento para comprobar si un perro salivaba en respuesta a cualquier señal que indicara la llegada de comida. Tocaba una campanilla y luego le daba el alimento. Al principio, el sonido de la campanilla no producía ninguna respuesta. Al cabo de varios intentos, el perro salivaba al oír la campana, incluso cuando no le iban a dar de comer.

Los experimentos de Pavlov influyeron considerablemente en la psicología, pues supusieron un cambio decisivo para el modelo conductista. Según Pavlov, el aprendizaje suponía no solo una asociación de ideas, sino también una asociación entre los estímulos y el comportamiento, convirtiendo el aprendizaje en objeto de análisis experimentales: las respuestas a los estímulos podían medirse de manera objetiva, y los parámetros de las respuestas eran determinables o incluso modificables.

El hallazgo de Squire, según el cual la memoria no es una función unitaria —distintos tipos de memoria se procesan de manera diferente y se almacenan en distintas regiones del cerebro—, supuso un avance decisivo para la comprensión de la memoria y el conocimiento del cerebro, pero inevitablemente suscitó una nueva serie de interrogantes. ¿Cómo almacenan las neuronas esos distintos tipos de recuerdos? ¿Son las diferentes células las causantes de los recuerdos implícitos y explícitos? En caso afirmativo, ¿actúan de forma diferente?

#### LA MEMORIA Y EL FORTALECIMIENTO DE LAS CONEXIONES SINÁPTICAS

Las primeras investigaciones suponían que es necesario un circuito neuronal bastante complejo para formar y almacenar un recuerdo de lo que hemos aprendido. Sin embargo, mis colegas y yo, en la Universidad de Columbia, en colaboración con Jack Byrne, un antiguo alumno mío que ahora trabaja en el Centro de Ciencias de la Salud de Houston, perteneciente a la Universidad de Texas, descubrimos un mecanismo de aprendizaje asociativo en un invertebrado marino, la *Aplysia*, que no requiere ningún complejo circuito neuronal.<sup>2</sup> La *Aplysia* tiene un poderoso reflejo defensivo en el que intervienen las conexiones entre un pequeño grupo de neuronas sensoriales y motoras. El aprendizaje activa las neuronas moduladoras, que refuerzan las conexiones que se establecen entre las neuronas sensoriales y motoras. Mis colegas y yo descubrimos que ese mecanismo favorece el aprendizaje implícito del condicionamiento clásico de los invertebrados, y también actúa sobre la amígdala, es decir, esa estructura cerebral de los mamíferos que resulta esencial para el aprendizaje implícito de las emociones, y concretamente del miedo.

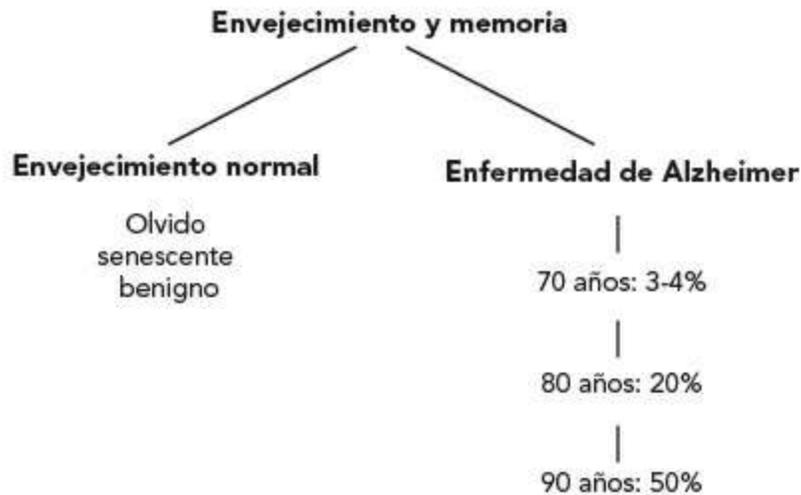
Otra persona que cuestionó la idea de que para el aprendizaje es necesario un complejo circuito neuronal fue el psicólogo canadiense Donald Hebb, quien sugirió que el aprendizaje asociativo podía ser el resultado de la simple interacción de dos neuronas: si la neurona A estimula repetidamente a la neurona B para desatar un potencial de acción —el impulso eléctrico que recorre el axón de la sinapsis—, entonces se producirá un cambio en una o en

las dos células. Ese cambio refuerza la conexión sináptica entre ambas neuronas. La conexión reforzada crea y almacena, durante un breve período de tiempo, un recuerdo de la interacción.<sup>3</sup> Más tarde, dos investigadores de la Universidad de Gotemburgo —Holger Wigström y Bengt Gustafsson— aportaron las primeras pruebas de que el mecanismo de Hebb podría intervenir en la formación de la memoria explícita del hipocampo.<sup>4</sup>

Tanto la memoria implícita como la explícita se pueden almacenar a corto plazo, durante unos minutos, y a largo plazo, durante días, semanas e incluso más tiempo. Cada forma de almacenamiento de la memoria requiere que se produzcan cambios específicos en el cerebro. La memoria a corto plazo es el resultado del fortalecimiento de conexiones sinápticas existentes, haciéndolas funcionar mejor, mientras que la memoria a largo plazo se debe al crecimiento de nuevas sinapsis. Dicho de otro modo, la memoria a largo plazo produce cambios anatómicos en el cerebro, pero la memoria a corto plazo no. Cuando las conexiones sinápticas se debilitan o desaparecen con el paso del tiempo, la memoria se desvanece o se pierde.

#### LA MEMORIA Y EL ENVEJECIMIENTO DEL CEREBRO

Gracias a los numerosos avances médicos, el estadounidense medio tiene hoy en día una esperanza de vida de unos ochenta años, \* en contraste con los solo cincuenta años de comienzos del siglo xx. Para muchos estadounidenses viejos, sin embargo, ese ansiado aumento de la esperanza de vida se ve frustrado por el deterioro de las habilidades cognitivas; concretamente, de la memoria (figura 5.5).



**Figura 5.5.** Prevalencia de la pérdida de memoria en la vejez.

Cierto debilitamiento de la memoria, que empieza a producirse hacia los cuarenta años de edad, es algo completamente normal. Hasta hace poco tiempo, no estaba claro si esa pérdida de memoria por causa del envejecimiento, también llamada *olvido senescente benigno*, era solo una primera fase del alzhéimer o una entidad diferenciada por derecho propio. La respuesta a esa pregunta es no solo una cuestión de considerable interés científico, sino también un asunto de importantísimas consecuencias económicas y sociales para nuestra sociedad, considerando el envejecimiento de su población.

Puesto que tanto la memoria implícita como la explícita son supervisadas por dos sistemas diferentes, el envejecimiento no las afecta de la misma manera. A menudo, la memoria implícita se conserva bien en la vejez, incluso durante las primeras fases del alzhéimer. Ello se debe a que esta enfermedad no afecta a la amígdala, ni al cerebelo, ni a otras áreas importantes para la memoria implícita, hasta las últimas fases de su desarrollo. Ello también explica por qué las personas incapaces de recordar el nombre de sus seres queridos siguen siendo capaces de montar en bicicleta, leer un libro o tocar el piano. Por el contrario, la memoria explícita —la memoria de los hechos y los acontecimientos— se deteriora pronto en los enfermos de alzhéimer.

Con el fin de averiguar si el alzhéimer y la pérdida de memoria relacionada con la edad son trastornos biológicamente diferentes, dos grupos de científicos de la Universidad de Columbia trabajamos en colaboración, uno dirigido por Scott Small y el otro por mí. Comparamos tres variables, a saber: la edad de inicio y la progresión de cada trastorno, las regiones del cerebro involucradas y los defectos moleculares de cada una de las regiones identificadas.

Para comparar la edad de inicio y progresión, mis colegas y yo recurrimos al uso de ratones.<sup>5</sup> Los ratones no contraen la enfermedad de Alzheimer, pero nosotros observamos que sí muestran una pérdida de memoria que tiene su centro en el hipocampo. Esa pérdida de memoria se inicia en la mediana edad, al igual que sucede con las personas. Así pues, al menos en el caso de los ratones, observamos que la pérdida de memoria relacionada con la edad existe como entidad aparte, con independencia del alzhéimer.

A fin de averiguar qué áreas del cerebro intervienen en esa pérdida de memoria y que áreas están implicadas en la enfermedad de Alzheimer, Small y su equipo utilizaron la imagenología cerebral para examinar a una serie de voluntarios con edades comprendidas entre los treinta y ocho y los noventa años; descubrieron, al igual que otros científicos previamente, que el alzhéimer se inicia en la corteza entorrinal, pero también observaron que en la pérdida de memoria relacionada con la edad interviene el giro dentado, que es una estructura situada en el interior del hipocampo.<sup>6</sup>

El grupo de Small y el mío colaboraron entonces para determinar si el giro dentado presenta algún defecto molecular que no esté presente en la corteza entorrinal.<sup>7</sup> Para ello, examinamos las autopsias cerebrales de personas con edades comprendidas entre los cuarenta y los noventa años que «no» padecían alzhéimer. Utilizando Affymetrix Gene Chips, una tecnología que nos permitió analizar los cambios que se habían producido en la expresión de hasta veintitrés mil genes, observamos la presencia de diecinueve *transcripciones génicas* que variaban en función de la edad del individuo (las transcripciones son las moléculas de ARN de un solo filamento que se originan en la fase inicial de la expresión génica). El primer cambio, y el más drástico, se produjo en un gen llamado RbAp48. Este gen se volvía

cada vez menos activo en el giro dentado de los individuos más viejos, disminuyendo la transcripción de ARN y la síntesis de la proteína RbAp48. Además, el cambio solo tenía lugar en el giro dentado, y en ninguna otra área del hipocampo o de la corteza entorrinal.

La RbAp48 resultó ser una proteína muy interesante. Forma parte del CREB, un grupo de proteínas que resultan esenciales para la activación de la expresión génica necesaria para la conversión de la memoria a corto plazo en memoria a largo plazo.

Por último, Small y yo volvimos a utilizar los ratones para comprobar si la expresión de la proteína RbAp48 también disminuye en el giro dentado de los ratones a medida que envejecen. Descubrimos que sí disminuye y que, nuevamente, la disminución solo se produce en el giro dentado. Por otra parte, observamos que el deterioro del gen RbAp48 hacía que los ratones jóvenes realizaran las tareas espaciales tan defectuosamente como los viejos. Por el contrario, el aumento de la expresión del gen RbAp48 en ratones viejos eliminaba la pérdida de memoria, logrando que rindiesen tanto como los jóvenes.

A esas alturas de la investigación nos llevamos una sorpresa. Gérard Karsenty, un genetista de la Universidad de Columbia, volvió a caer en la cuenta de que los huesos son órganos endocrinos y que liberan una hormona denominada osteocalcina. Karsenty observó que la osteocalcina actúa sobre muchos órganos del cuerpo y que también llega al cerebro, donde estimula la memoria espacial y el aprendizaje, interviniendo en la producción de serotonina, dopamina, GABA y otros neurotransmisores.<sup>8</sup>

Karsenty y yo aunamos esfuerzos para comprobar si la osteocalcina también afectaba a la pérdida de memoria relacionada con la edad.<sup>9</sup> Mi colega Stylianos Kosmidis inyectó osteocalcina en el giro dentado de unos ratones y descubrió un aumento de PKA, CREB y RbAp48, esto es, de las proteínas necesarias para la formación de la memoria. Los ratones a los que no se les administraron las inyecciones tenían menos proteínas CREB y RbAp48. Curiosamente, al administrar osteocalcina a los ratones viejos comprobamos que su rendimiento a la hora de realizar tareas mnemónicas,

como el reconocimiento de objetos nuevos —que había disminuido con la edad—, mejoraba. Además, la osteocalcina mejoró la capacidad de aprendizaje incluso en los ratones jóvenes.<sup>10</sup>

Esos hallazgos —que la osteocalcina disminuye con la edad y que puede invertir la pérdida de memoria en ratones— tal vez expliquen el efecto beneficioso del ejercicio físico para el envejecimiento del cerebro humano. Sabemos que el envejecimiento está relacionado con la merma de masa ósea y que el consiguiente decremento de osteocalcina influye en la pérdida de memoria de los ratones, y posiblemente también en la nuestra. Sabemos, asimismo, que el ejercicio intenso desarrolla la masa ósea. Así pues, es probable que la osteocalcina que liberan los huesos mejore la pérdida de memoria por vejez tanto en las personas como en los ratones.

Evidentemente, como ejemplifican esas investigaciones, la pérdida de memoria por vejez es un trastorno distinto de la enfermedad de Alzheimer: interviene en procesos distintos en otra región del cerebro. Por otra parte, el ideal latino de una mente sana en un cuerpo sano parece tener ahora una base científica.

Ese dato es una buena noticia para las personas cuyo cerebro envejece normalmente, pues saben que pueden conservar las principales funciones mentales hasta una edad muy avanzada, siempre y cuando coman alimentos sanos, hagan algo de ejercicio e interaccionen con otras personas. De igual modo que hemos aprendido a alargar la vida del cuerpo, así también debemos alargar la vida de la mente. Por suerte, como hemos visto, las numerosas investigaciones que se están llevando a cabo hoy en día nos hacen pensar que las enfermedades de la memoria serán evitables algún día.

También es importante señalar que muchos aspectos de la función cognitiva que no precisan de la memoria se desarrollan con bastante normalidad. El juicio y la perspectiva mejoran sin duda con la edad. La ansiedad tiende a disminuir. Todos aspiramos a optimizar los beneficios de la vejez, minimizando al mismo tiempo sus inconvenientes.

El envejecimiento parece dañar determinadas áreas del cerebro y, como hemos visto, el hipocampo es una de las más vulnerables. A veces se ve afectado por la falta de riego sanguíneo o por la muerte celular, pero a menudo los daños que lo lesionan se deben a la enfermedad de Alzheimer.

El alzhéimer se caracteriza por alteraciones de la memoria reciente; es el resultado de la pérdida de sinapsis, es decir, el punto de encuentro donde las neuronas se comunican entre sí. El cerebro es capaz de hacer rebrotar las sinapsis durante las primeras fases de la enfermedad, pero, durante las últimas, las neuronas mueren definitivamente. El cerebro no puede reavivar las neuronas, por lo que la muerte celular produce un daño permanente. El tratamiento contra el alzhéimer es más efectivo durante los primeros estadios, antes de que mueran demasiadas células, por lo que los neurólogos están intentando desarrollar neuroimágenes funcionales y otros métodos para identificar la enfermedad lo antes posible.

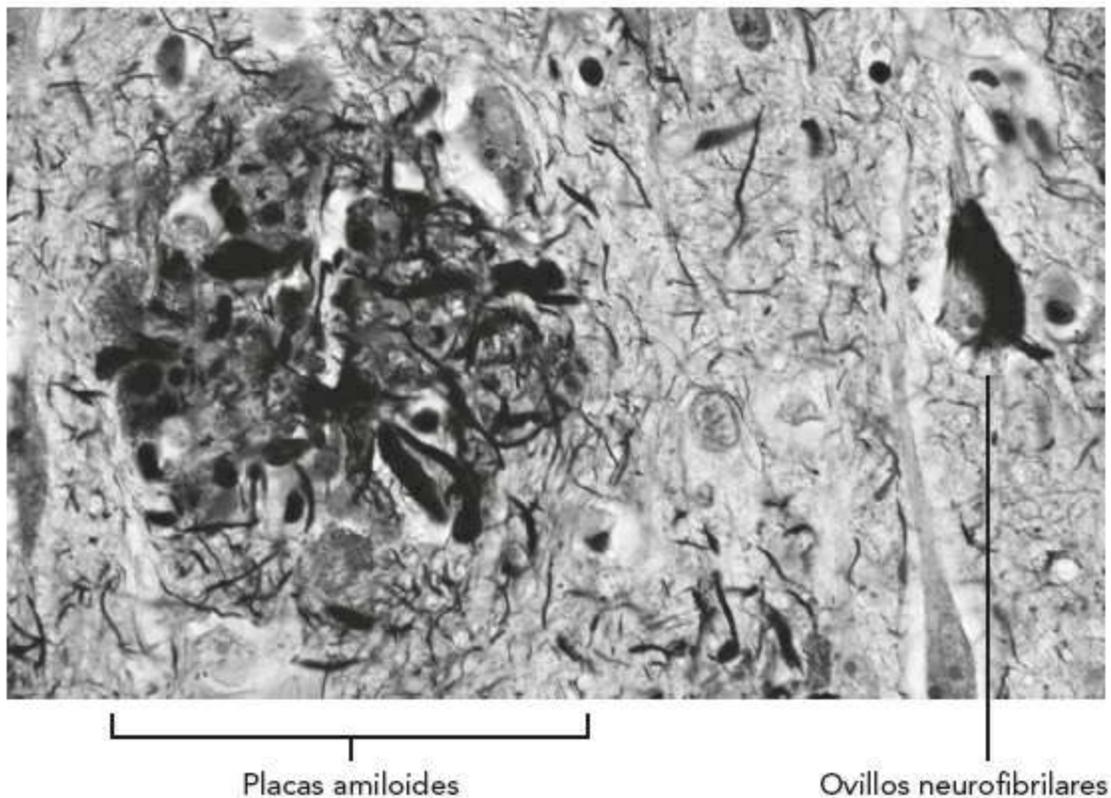
Los científicos han comenzado a desentrañar el cúmulo de circunstancias que se ocultan tras la enfermedad de Alzheimer. También han aprendido muchas cosas sobre la biología molecular de esta dolencia. Cada nuevo detalle que se añade a ese caudal de conocimientos constituye otra posibilidad de descubrir un nuevo medicamento, otra posibilidad de detener el avance de esta devastadora enfermedad.

El descubrimiento de este mal data de 1906, cuando Alois Alzheimer, un psiquiatra alemán que era compañero de Emil Kraepelin, describió el caso de una mujer de cincuenta y un años, Auguste D., que había empezado a tener repentinos e irracionales celos de su marido. Poco después, la paciente desarrolló fallos de memoria y una pérdida progresiva de las habilidades cognitivas. Con el tiempo, la memoria se deterioró hasta tal punto que ya no era capaz de orientarse, ni siquiera dentro de su propia casa. Escondía objetos. Empezó a creer que la gente quería matarla. La ingresaron en una clínica psiquiátrica y murió cinco años después de la aparición de los síntomas.

Alzheimer le hizo la autopsia a Auguste D. y observó tres alteraciones de la corteza cerebral que desde entonces se consideran características de la enfermedad. En primer lugar, el cerebro estaba encogido y atrofiado. En segundo lugar, el exterior de las células nerviosas contenía depósitos de una

materia densa que formaba lo que ahora denominamos *placas amiloides*. En tercer lugar, dentro de las neuronas había una acumulación de proteínas, compuesta de fibrillas entrelazadas, que ahora reciben el nombre de *ovillos neurofibrilares*. Dada la importancia de ese descubrimiento, Kraepelin bautizó el trastorno con el apellido de Alois Alzheimer.

Lo que algunos patólogos ven con el microscopio durante una autopsia, hoy en día lo vemos en las neuroimágenes. La figura 5.6 muestra las placas amiloides y los ovillos neurofibrilares, que son el sello distintivo del mal de Alzheimer. Al principio los científicos pensaban que esos cúmulos de proteínas no eran sino productos secundarios de la enfermedad, pero ahora sabemos que son algunos de sus principales causantes. Uno de sus aspectos más asombrosos es que se forman entre diez y quince años «antes» de que la memoria de la persona empiece a cambiar. Si esas estructuras pudieran detectarse en el momento de su aparición, tal vez sería posible evitar el daño cerebral y frenar en seco el avance del alzhéimer.



**Figura 5.6.** Fotografía aumentada de las placas amiloides y de los ovillos neurofibrilares.

Las placas se forman inicialmente en áreas específicas y restringidas del cerebro. Una de esas zonas es la corteza prefrontal. Como ya hemos visto, esa parte del cerebro influye en la atención, el autocontrol y la resolución de problemas. Las placas amiloides y los ovillos presentes en esas dos áreas explican el deterioro cognitivo y la pérdida de memoria en los pacientes de alzhéimer. Al principio, el cerebro es capaz de equilibrar tan bien las cosas que ni siquiera un miembro de la familia sabe distinguir entre alguien que sufre ese daño incipiente y alguien que no. Con el paso del tiempo, sin embargo, a medida que se van dañando cada vez más conexiones y las neuronas empiezan a morir, algunas regiones, como el hipocampo, se desintegran y el cerebro comienza a perder funciones elementales, como por ejemplo el almacenamiento de recuerdos. Entonces los síntomas relacionados con la pérdida de memoria se hacen evidentes.

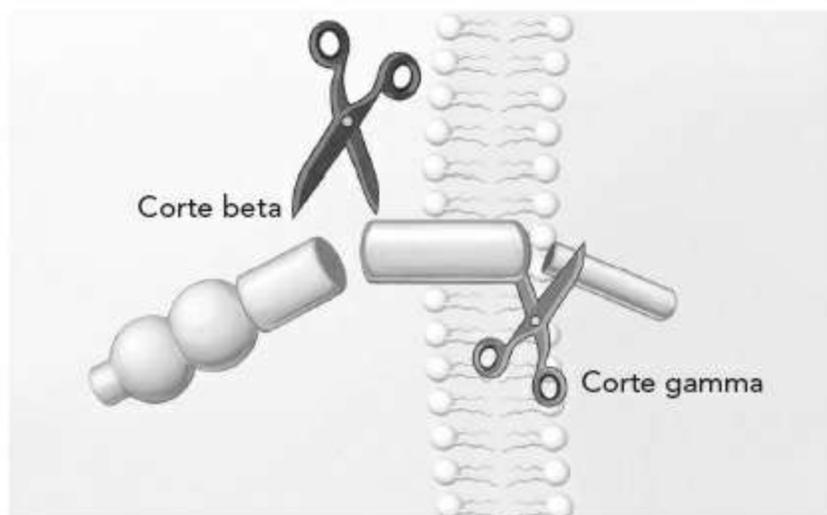
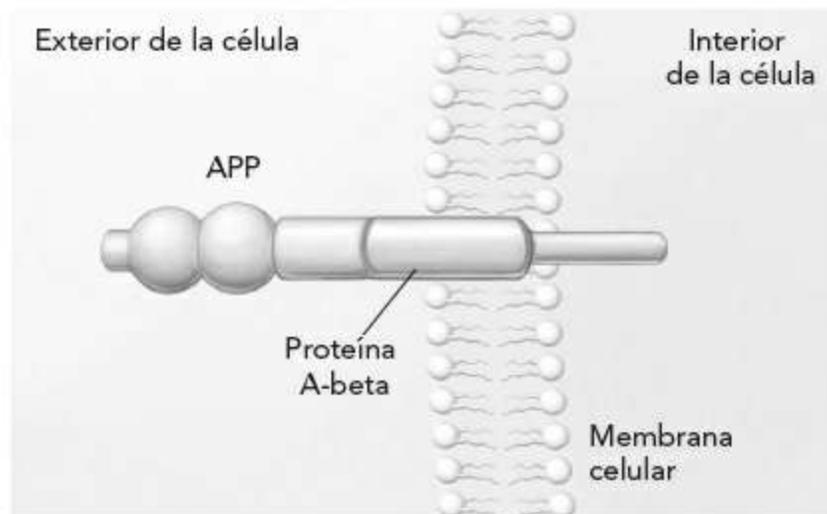
#### EL PAPEL DE LAS PROTEÍNAS EN EL ALZHÉIMER

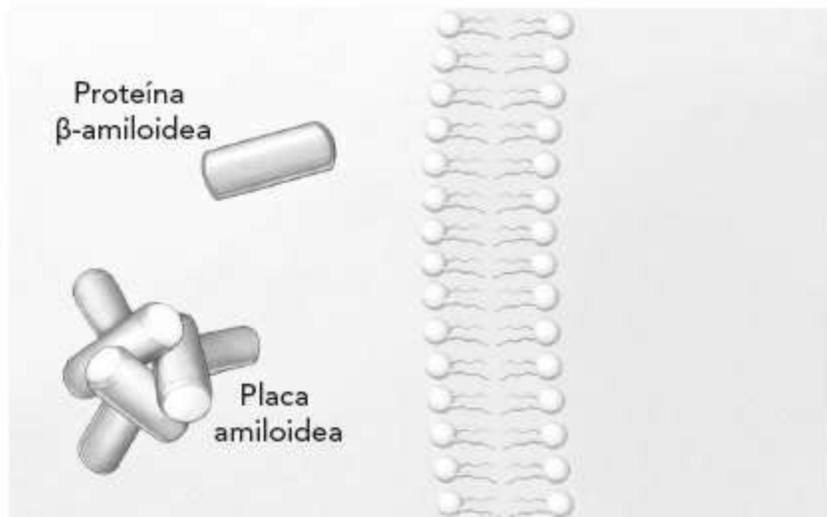
¿Por qué se forman las placas y los ovillos? Los científicos han descubierto que el péptido $\beta$ -amiloide es el causante de la formación de las placas amiloides. Ese péptido forma parte de una proteína mucho más grande, denominada *proteína precursora amiloidea* (APP, por sus siglas en inglés), que se aloja, al parecer, en la membrana celular de las dendritas, esto es, en las prolongaciones ramificadas de las neuronas (figura 5.7). Dos enzimas separadas atraviesan la proteína precursora, cada una en un lugar diferente, liberando el péptido $\beta$ -amiloide (figura 5.7). Una vez fuera de la membrana celular, el péptido flota en el espacio que rodea la neurona.

Resulta que tanto la producción como la liberación del péptido  $\beta$ -amiloide son acciones normales para todos nosotros. En el caso de las personas que padecen la enfermedad de Alzheimer, sin embargo, la producción de esa proteína se acelera, o su eliminación del área que rodea la célula se desacelera. Ambas acciones pueden dar como resultado acumulaciones anormales de péptidos. Y, lo que es más, esos péptidos son viscosos: se adhieren unos a otros y a la larga forman las placas amiloides características del alzhéimer.

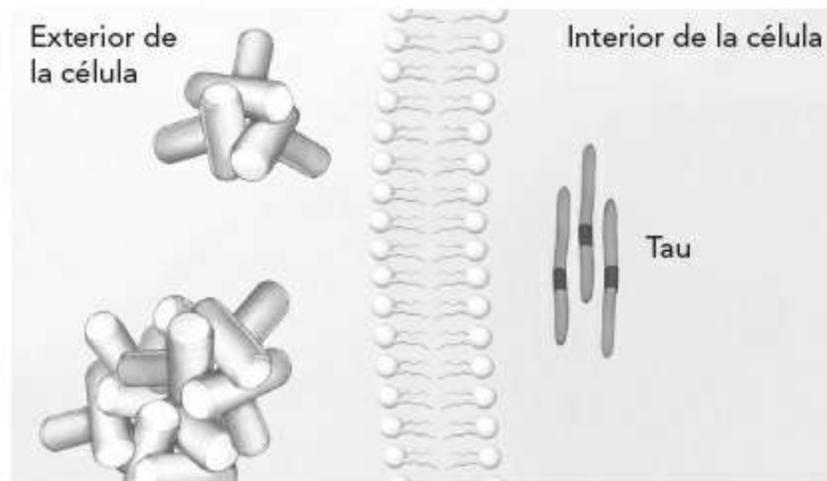
Otra proteína involucrada en el alzhéimer es la *tau*, que se ubica en el interior de la neurona. Una proteína, para funcionar, debe tener una forma tridimensional, que adopta recurriendo al plegamiento, un proceso mediante el cual los aminoácidos que componen la proteína se doblan hasta tener una configuración específica. Es como una papiroflexia exquisitamente compleja. Un defecto molecular, que hace que la proteína tau se pliegue mal, forma grumos tóxicos (figura 5.8) que a su vez dan lugar a ovillos neurofibrilares.

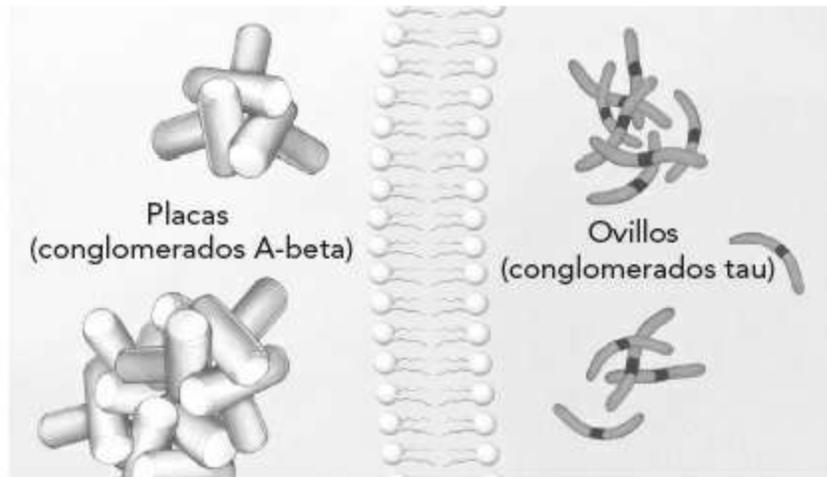
La combinación de esos dos conglomerados —las placas en el exterior de la célula nerviosa y los ovillos en su interior— produce la muerte de las neuronas y es la causante del avance del alzhéimer.





**Figura 5.7.** La proteína precursora amiloidea (APP), que está alojada en la membrana celular, contiene el péptido  $\beta$ -amiloide o A-beta (*arriba*). Las dos enzimas hacen cortes en la proteína precursora amiloidea: el corte beta, seguido del corte gamma (*centro*). Esos cortes liberan el péptido  $\beta$ -amiloide en el espacio que rodea la célula, donde puede formar placas amiloideas (*abajo*).





**Figura 5.8.** Un defecto molecular hace que la proteína tau se despliegue de manera incorrecta. Cuando eso ocurre, la proteína genera grumos dentro de la célula, formando ovillos neurofibrilares.

#### ESTUDIOS GENÉTICOS SOBRE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Si bien el alzhéimer se presenta habitualmente en septuagenarios u octogenarios sin ningún antecedente familiar, una variante rara, de aparición precoz, surge con pujanza en algunas familias. John Hardy, del University College de Londres, tuvo la poco frecuente oportunidad de estudiar la base genética del alzhéimer cuando Carol Jennings se puso en contacto con él.

A comienzos de la década de 1980, al padre de Carol le diagnosticaron alzhéimer a la edad de cincuenta y ocho años. Poco después, una hermana y un hermano suyos, ambos quincuagenarios, contrajeron la enfermedad. Resulta que el bisabuelo de Carol también la había padecido, al igual que su abuelo y un tío abuelo. En la rama principal de la familia, cinco hijos, de diez que eran, sufrieron el alzhéimer, y todos al mismo tiempo. La edad media de aparición de la dolencia era de unos cincuenta y cinco años (el récord de aparición precoz es de veintitantos).

Hardy y sus colegas querían saber qué genes habían heredado los hermanos afectados de la familia Jennings que no hubieran heredado los no afectados; entonces descubrieron que los cinco hermanos afectados y un primo mórbido compartían una sección idéntica del cromosoma 21, que es el

cromosoma más pequeño del genoma humano. Ese descubrimiento indicó a Hardy que el gen causante del alzhéimer «no» se encontraba en el fragmento del cromosoma 21 compartido con los hermanos no afectados. Luego estudió con detenimiento la parte del cromosoma 21 que habían heredado solo los miembros de la familia que padecían la enfermedad, y allí encontró el gen defectuoso que causa la aglomeración de los péptidos  $\beta$ -amiloides.<sup>11</sup>

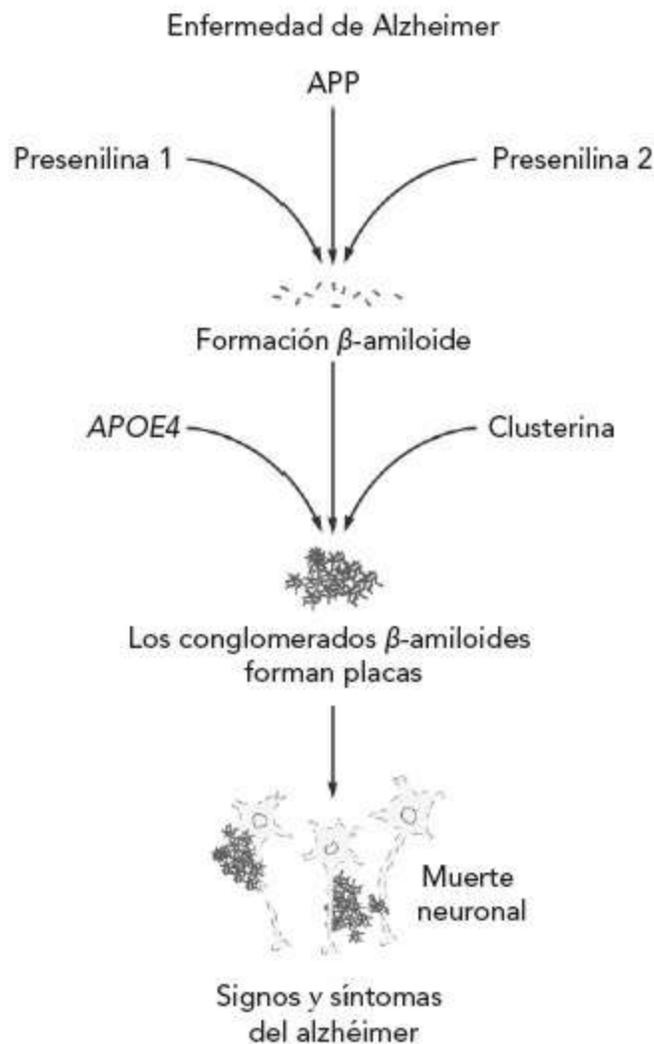
Ese fue el primer gen identificado del alzhéimer y el que facilitó el estudio de la enfermedad. Los patólogos ya habían observado que los péptidos  $\beta$ -amiloides formaban placas, pero Hardy demostró que en la familia Jennings la enfermedad aparecía con una mutación en el gen de la proteína precursora amiloidea que produce la aglomeración del péptido.

Desde entonces, Hardy y otros investigadores han descubierto muchas más mutaciones. Un equipo de científicos de Toronto encontró familias con alzhéimer heredado que presentaban mutaciones en los genes que codifican una proteína llamada presenilina.<sup>12</sup> Esas mutaciones impiden que la presenilina contribuya a la asimilación de los péptidos  $\beta$ -amiloides que flotan en los espacios existentes entre las neuronas. Ese hallazgo coincide perfectamente con el descubrimiento de Hardy. Ambos estudios muestran que todas las familias con alzhéimer precoz tienen mutaciones que conducen a los péptidos  $\beta$ -amiloides a la formación de grumos mortales en el cerebro. Dicho de otro modo, todas las mutaciones parecen converger en una sola vía que ocasiona la aparición precoz del alzhéimer familiar (figura 5.9).

Los estudios genéticos acerca de las familias con alzhéimer heredado llevaron a los científicos a preguntarse si hay mutaciones que reducen el número de péptidos  $\beta$ -amiloides. Si esas mutaciones existen, ¿sirven de protección frente al mal de Alzheimer?

Þorlákur Jónsson y sus compañeros de DeCode Genetics, una firma biotecnológica islandesa, han descubierto precisamente esa mutación.<sup>13</sup> Ese cambio implica la sustitución de un aminoácido por otro en el cuerpo de la proteína precursora amiloidea, lo que hace que se generen menos péptidos  $\beta$ -amiloides. Esa mutación es de especial interés porque la sustitución de un aminoácido distinto en el mismo lugar de esa proteína precursora «produce» alzhéimer. Lo que es aún más asombroso es que las personas de más de

ochenta años que tienen la mutación protectora muestran un mejor funcionamiento cognitivo que aquellas de la misma edad que no tienen la mutación.



**Figura 5.9.** Varias vías distintas, de las que originan el alzhéimer precoz, convergen para dar lugar a un elemento común: los conglomerados  $\beta$ -amiloides. La clusterina es una proteína que los enfermos de alzhéimer producen en cantidades superiores a lo normal. Esa proteína interacciona con los péptidos  $\beta$ -amiloides para intensificar la pérdida de tejidos en la corteza entorrinal.

Diversos científicos han intentado averiguar cuáles son los factores de riesgo en el alzhéimer más común, que es el de aparición tardía. De momento, el factor de riesgo más significativo es el gen de la *apolipoproteína E* (APOE). Este gen codifica una proteína que se combina con las grasas (lípidos) para formar un tipo de moléculas llamadas *lipoproteínas*. Las lipoproteínas «empaquetan» el colesterol y otras grasas, y las transportan por el torrente sanguíneo. Las cantidades normales de colesterol en la sangre son esenciales para la buena salud, pero las cantidades anormales llegan a obstruir las arterias, dando lugar a embolias e infartos. Un alelo o variación de ese gen es la APOE4. El alelo APOE4 es poco frecuente entre la población general, pero implica el riesgo de desarrollar alzhéimer tardío. De hecho, aproximadamente la mitad de los enfermos de alzhéimer de aparición tardía tienen ese alelo.

Puesto que no podemos cambiar nuestros genes, ¿hay algo que podamos hacer para reducir el riesgo de contraer la enfermedad de Alzheimer? Recientemente ha surgido una posibilidad que tiene que ver con la forma en que el cuerpo utiliza la glucosa a medida que envejecemos.

La glucosa es la principal fuente de energía del organismo, y procede de los alimentos que comemos. El páncreas libera insulina, que básicamente permite a los músculos absorber glucosa. Cuando envejecemos, todos nos volvemos un poco resistentes a la insulina, lo que quiere decir que los músculos son menos sensibles a sus efectos. Por consiguiente, el páncreas intenta obtener un poco más de insulina, lo que desestabiliza la regulación de la glucosa. Si la regulación de la glucosa se vuelve demasiado inestable, desarrollamos diabetes tipo 2.

Una serie de estudios ha demostrado que la diabetes tipo 2 es un factor de riesgo para el alzhéimer. Por otra parte, los cambios en la regulación de la glucosa que acompañan a la diabetes tipo 2 parecen afectar a las áreas del hipocampo que intervienen en la pérdida de memoria por senilidad. Lo importante es que en realidad podemos modificar esos cambios relacionados con la edad mediante la dieta y el ejercicio físico, que aumenta la sensibilidad de los músculos a la insulina y por tanto contribuye a la absorción de glucosa.

Los factores ambientales y las *comorbilidades* —la coexistencia de dos o más enfermedades en un mismo individuo— también influyen en la propensión a padecer alzhéimer, pero hasta hoy todos los estudios apuntan a

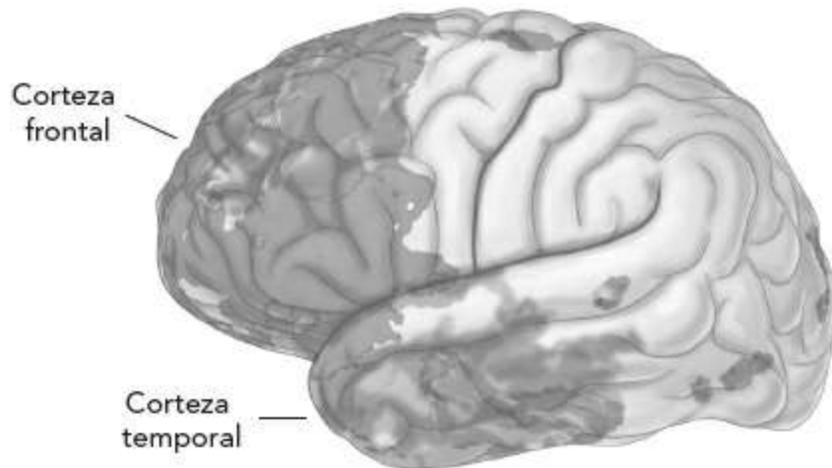
que la acumulación de sustancias amiloides es la causa principal de la demencia. Esta hipótesis, que tiene mucha fuerza, ha resultado muy útil para guiar las investigaciones. Los estudios recientes se han centrado, por tanto, en evitar los glomérulos y eliminar la aglomeración preexistente de sustancias amiloides, utilizando anticuerpos que identifican específicamente esos apolotonamientos. Como hemos visto, trastornos tales como la esquizofrenia y la depresión parecen estar causados no por un único gen, sino por cientos de genes, lo que dificulta considerablemente la identificación del origen de esas enfermedades. Aunque parezcan lentos, los avances en el conocimiento del alzhéimer han sido asombrosamente rápidos.

#### DEMENCIA FRONTOTEMPORAL

La enfermedad de alzhéimer no es la única demencia común. Otra forma habitual de enajenación es la demencia frontotemporal (DFT). La demencia frontotemporal fue descubierta una década antes que el alzhéimer por Arnold Pick, catedrático de psiquiatría de la Universidad de Praga. Ese trastorno se consideraba raro, pero ahora sabemos que, junto con el alzhéimer, explica la mayoría de los casos de demencia en personas mayores de sesenta y cuatro años. Por otra parte, la demencia frontotemporal es la causa más frecuente de enajenación en personas «menores» de sesenta y cinco años, afectando aproximadamente a 45.00065.000 personas en Estados Unidos. La DFT se presenta por lo general a una edad más temprana que el alzhéimer, y avanza más deprisa.

La DFT comienza en áreas muy pequeñas del lóbulo frontal del cerebro, las cuales intervienen en la inteligencia social, y concretamente en la capacidad de inhibir los impulsos (figura 5.10). Hace años se consideraba que era imposible distinguir entre este trastorno y el alzhéimer en una persona viva, pero hoy en día ya no es así. La DFT suele deteriorar gravemente el comportamiento social y el razonamiento moral. A veces, los afectados cometen actos claramente antisociales, como por ejemplo robar en las tiendas. Un estudio reflejó que, al principio de la enfermedad, casi la mitad de

los pacientes eran arrestados, o podían haber sido arrestados, por alguna falta o delito. Semejante comportamiento no es característico de los enfermos de alzhéimer.



**Figura 5.10.** La DFT afecta a las cortezas frontal y temporal del cerebro.

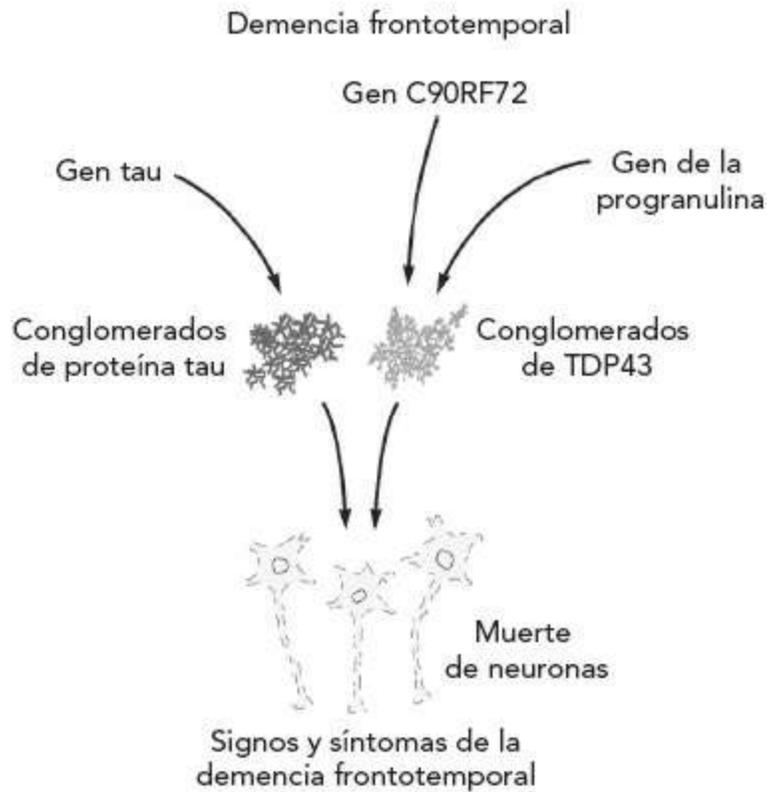
La DFT también afecta a las partes del cerebro que nos permiten relacionarnos con los demás. Los individuos que padecen este trastorno, y que por lo general eran amables y cariñosos, en ocasiones muestran una total indiferencia con respecto a las personas de su entorno. También se vuelven propensas a las adicciones, por lo que empiezan a comer en exceso o adquieren hábitos perjudiciales, como el del tabaco. A veces no pueden controlar sus gastos y se arruinan. Esta demencia hace mucho daño a las familias, porque afecta a personas de mediana edad, muchas de las cuales tienen hijos.

#### GENÉTICA DE LA DEMENCIA FRONTOTEMPORAL

El mecanismo biológico de la DFT —un trastorno causado por daños en los lóbulos frontal y temporal— es el mismo que el del alzhéimer: las mutaciones genéticas provocan un plegamiento defectuoso de las proteínas, lo que da lugar a la formación de grumos en el cerebro. Por eso las personas que padecen alguno de estos dos trastornos tienen síntomas en común; con

todo, algunos genes causantes del mal plegamiento de las proteínas son distintos en cada trastorno. Los tres genes mutados que originan la DFT son el gen que codifica la proteína tau, el gen C90RF72 y el gen que codifica la progranulina, una proteína que desempeña diversas funciones en el cerebro. Cada gen mutado daña la misma región del cerebro, y cada uno de ellos la daña mediante el plegamiento anormal de las proteínas (figura 5.11).

El gen mutado de la progranulina produce la proteína normal, solo que no produce la suficiente (se cree que la cantidad normal de progranulina impide el plegamiento defectuoso de otra proteína, la TDP-43). La sencillez de ese mecanismo es alentadora, pues sugiere que una forma factible de tratar la DFT es o bien elaborando un fármaco que aumente la cantidad de progranulina en la sangre y el cerebro, o bien hallando una manera de suministrar progranulina al cerebro. De hecho, Bruce Miller, de la Universidad de California en San Francisco, que ha investigado a fondo la DFT, cree que esta es una de las enfermedades neurodegenerativas más fáciles de tratar. Miller está probando medicamentos que eleven las concentraciones de progranulina en la sangre y el cerebro.<sup>14</sup>



**Figura 5.11.** Las mutaciones de tres genes originan demencia frontotemporal.

Miller ha hecho otro descubrimiento que confirma los hallazgos de John Hughlings Jackson, un prestigioso neurólogo del siglo XIX. Jackson fue el primero en darse cuenta de que los dos hemisferios del cerebro se ocupan de funciones mentales diferentes: el hemisferio izquierdo se encarga de las funciones lógicas, como el lenguaje y las matemáticas, y el derecho se ocupa de funciones más creativas, como la música y el arte. Además, Jackson sugirió que los dos hemisferios se inhiben mutuamente. Así pues, un daño infligido en el lado izquierdo del cerebro le impediría inhibir el lado derecho, desatando así la creatividad propia de este. Miller ha descrito a una serie de pacientes cuya DFT se limita al hemisferio izquierdo. Algunas de esas personas tienen arrebatos de creatividad, sobre todo aquellas que tenían inclinaciones artísticas antes de que la enfermedad les dañase el hemisferio izquierdo. La lesión del hemisferio izquierdo parece haber liberado la habilidad artística y musical del hemisferio derecho.

Esos descubrimientos ilustran un extraordinario principio del funcionamiento general del cerebro: cuando un circuito neuronal se desactiva, es probable que se active otro. ¿Por qué? Porque el circuito desactivado inhibe habitualmente el otro circuito.

## MIRAR AL FUTURO

El primer científico que describió un defecto en el plegamiento de proteínas fue Stanley Prusiner, quien en la década de 1980 observó un plegamiento incorrecto en la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, que es un trastorno poco frecuente. Otros científicos, como hemos visto, demostraron que el plegamiento incorrecto de proteínas interviene en el mal de Alzheimer y en la DFT. A primera vista, tienen poco o nada en común con los trastornos del movimiento. Pero un examen más detenido revela que el párkinson y la enfermedad de Huntington también se deben a un plegamiento incorrecto de proteínas. Volveremos a esos trastornos cerebrales en el capítulo 7.

En primer lugar, examinemos qué trastornos cerebrales nos dicen algo acerca de otro aspecto de la naturaleza humana: la creatividad. De igual modo que los sentimientos, los pensamientos, la conducta, las interacciones sociales y la memoria tienen una base biológica, la creatividad innata también la tiene. En capítulos anteriores abordamos diversas expresiones de la creatividad en enfermos de autismo, depresión, trastorno bipolar y esquizofrenia. Algunos pacientes de alzhéimer y DFT también se expresan de manera creativa, sobre todo en el ámbito de las artes visuales. En el capítulo 6 exploraremos qué nos han enseñado acerca de la creatividad algunos artistas que padecen esos trastornos cerebrales.

## La creatividad innata: los trastornos cerebrales y el arte

Los artistas —pintores, escritores, escultores, músicos— parecen diferentes de otras personas, como si tuvieran dones especiales de los que el resto de los mortales carecemos. Los antiguos griegos creían que las personas creativas recibían inspiración de las musas, esto es, las deidades que protegían las ciencias y las artes. Los poetas románticos del siglo XIX tenían una visión distinta de la creatividad, y argumentaban que esta proviene de las enfermedades mentales, las cuales disminuyen las restricciones que nos imponen la costumbre, las convenciones y el pensamiento racional, permitiendo al artista explorar fuerzas creadoras inconscientes.

Hoy en día sabemos que la creatividad se origina en el cerebro y que tiene una base biológica. También sabemos que, si bien ciertas formas de creatividad surgen juntamente con los trastornos mentales, la capacidad creadora no depende de ninguna enfermedad. Además, el talento creativo es universal. Cada uno de nosotros lo expresa de distintas formas y en diversos grados.

Pero los románticos no se equivocaban del todo. Para la mayoría no es fácil invocar la capacidad creadora innata. Los científicos, aunque aún tengan que destapar los mecanismos biológicos de la creatividad, han descubierto algunos de sus precursores, uno de los cuales parece estar despojándonos de inhibiciones, permitiendo que nuestra mente vague con más libertad y busque nuevas conexiones entre las ideas. Esa comunión con el inconsciente la comparten todas las personas creativas, pero llama más la atención cuando estas padecen trastornos mentales.

Este capítulo explora qué nos dicen los trastornos cerebrales, tanto psiquiátricos como neurológicos, acerca de la capacidad creadora. Comenzaremos examinando la creatividad desde distintas perspectivas. Primero nos centraremos en la obra de un artista contemporáneo extraordinariamente talentoso. Luego abordaremos la creatividad desde el punto de vista del espectador. Por último, exploraremos lo que hemos aprendido acerca de la naturaleza del proceso creador y la biología de la creatividad.

En capítulos anteriores vimos casos de personas con esquizofrenia, depresión o trastorno bipolar que expresaban sus dotes creativas a través del arte, la literatura y la ciencia. Este capítulo se centra sobre todo en el arte visual de los esquizofrénicos —también llamado arte psicótico—, no solo porque sea hermoso y conmovedor, sino también porque se colecciona mucho y ha sido estudiado en profundidad; pasaremos a explorar su influencia en el arte moderno, especialmente en el dadaísmo y el surrealismo. Luego abordaremos la creatividad de las personas que tienen otros trastornos cerebrales: trastorno bipolar, autismo, alzhéimer y DFT. Concluiremos con algunos apuntes sobre lo que los modernos estudios del cerebro han averiguado acerca de nuestra capacidad creadora innata.

## PERSPECTIVAS SOBRE LA CREATIVIDAD

### *El artista*

Chuck Close es disléxico, y de pequeño pensaba que había muchas cosas que nunca podría hacer. Pero una cosa que sí sabía hacer —y muy bien, por cierto— era dibujar. Le interesaba especialmente dibujar rostros, lo cual resulta intrigante, porque Close es también prosopagnóstico, es decir, puede reconocer una cara como tal, pero no es capaz de relacionarla con el rostro de ninguna persona concreta.

Nuestra capacidad para reconocer caras se asienta en el giro fusiforme derecho del lóbulo temporal medial inferior. Las personas con lesiones en la parte anterior de esa región son prosopagnósticas, como Close; las que tienen lesiones en la parte posterior simplemente no ven las caras. En la historia del

arte occidental, Close es probablemente el único artista capaz de pintar retratos sin reconocer a las personas. ¿Por qué, entonces, quiso ser retratista? Él dice que su arte era un intento de dar sentido a un mundo que no comprendía; para él no es tan raro pintar retratos; sintió el impulso de retratar a la gente porque intentaba entender los rostros de las personas que conocía y quería, para luego guardarlos en la memoria. Close piensa que hay que aplanar el rostro; una vez aplanado, puede guardarlo en la memoria de una manera que le resultaría imposible si lo mirase de frente. Si te mira y mueves la cabeza un centímetro, para él ya es una cabeza que no ha visto nunca. Pero si saca una foto del rostro y la aplana, ya puede realizar la traslación de un medio plano a otro.

La traslación funciona de la siguiente manera. Primero, Close hace una foto de un rostro. Luego la cubre con una lámina de plexiglás transparente y la «pixela», es decir, aplica una retícula que divide la imagen en miles de fracciones diminutas. Por último, pinta cada uno de los píxeles, fila por fila, que juntos forman un retrato. La imagen final está compuesta claramente por sus partes constituyentes.

En sus primeras obras, Close utilizó ese método para conseguir un grado de realismo sin precedentes (véase n.º 3 en las Láminas), en consonancia con su deseo de dar sentido al mundo. Con el tiempo, sin embargo, empezó a usar la retícula de manera más experimental, revelando una progresiva desaparición de las inhibiciones. Primero rellenó cada celda con una marca repetida —un punto— a fin de crear retratos asombrosamente complejos a partir de unidades acumulativas muy sencillas. Al final, la técnica evolucionó hasta pintar cada celda como si fuera una diminuta pintura abstracta, compuesta de círculos concéntricos (véase n.º 4 en las Láminas). En vez de colorear cada recuadro con el mismo tono uniforme, Close creaba varios anillos saturados; desde lejos parece un solo color, creíble y vibrante.

Algunos estudios muestran que el hemisferio derecho del cerebro se interesa más por elaborar ideas, por ver nuevas combinaciones, o, lo que es lo mismo, por ciertos aspectos de la creatividad. El hemisferio izquierdo se preocupa por el lenguaje y la lógica. Como vimos en el capítulo 5, John Hughlings Jackson, fundador de la neurología moderna, argumentó hace un siglo que el hemisferio izquierdo inhibe al hemisferio derecho, y, por

consiguiente, las lesiones de aquel estimulan en ocasiones la creatividad. El hemisferio izquierdo de Close está dañado, como evidencia su dislexia, y, al igual que muchos artistas, Close es zurdo, lo que indica aún más claramente que su hemisferio derecho es el dominante.

Close no solo ha aprovechado al máximo ese posible camino hacia la creatividad, sino que se ha esforzado, como un atleta profesional, en hacer mejor lo que ya hacía bien. Ha utilizado la dislexia para acentuar sus aptitudes artísticas. Ha señalado que todo lo que hace está motivado por sus dificultades de aprendizaje. No eligió álgebra, geometría, química o física. Se abrió camino en la vida matriculándose en proyectos y cursos especiales para demostrarle al profesor que le interesaban sus clases, aunque luego no recordara algunos hechos. Se empeñó en demostrar que tenía cualidades, y eso le hacía sentir especial. Como consecuencia de ello, su capacidad artística es extraordinaria, y sus representaciones de rostros evolucionan continuamente.

Close ejemplifica dos aspectos importantes de la creatividad, aparte de la pérdida de las inhibiciones: la determinación de trabajar con ahínco y superar las dificultades, y la enorme plasticidad de nuestro cerebro. Como vimos en los capítulos sobre el autismo y el alzhéimer, los daños en algunas regiones del cerebro pueden compensarse fortaleciendo y estimulando otras regiones. La capacidad del cerebro para compensar los daños también aumenta la capacidad del artista para hacer cosas nuevas, creativas y más interesantes.

### *El espectador*

Si bien los antiguos griegos y los románticos sentían fascinación por el artista creador, hasta comienzos del siglo xx no se prestó una atención especial a la experiencia del espectador. La idea de que tanto el público como el artista intervienen en los procesos mentales de la creación fue propuesta hacia 1900 por Alois Riegl, uno de los fundadores de la Escuela de Viena de historia del arte.

Riegl y sus dos principales discípulos —Ernst Kris, quien posteriormente se consagró al psicoanálisis, y Ernst Gombrich— argumentaban que, cuando miramos una obra de arte, cada uno de nosotros la ve de forma ligeramente distinta. Ello se debe a que hay ambigüedad en casi todos los objetos que vemos, sobre todo en las grandes obras de arte. Cada uno de nosotros interpreta esa ambigüedad de manera distinta y, por tanto, ve cada obra de arte de manera única, lo que significa que creamos nuestra propia visión de la obra, es decir, que nos sometemos a un proceso creador semejante en naturaleza, aunque no en alcance, al proceso creador del artista. Ese proceso de creación se conoce como *papel del espectador*.

Sabemos que eso es cierto porque, como hemos visto, la información sensorial que va desde cualquier imagen hasta el cerebro es elemental y fragmentaria. Nuestros ojos no son una cámara que envía una imagen completa al cerebro. Antes bien, el cerebro recibe información sensorial incompleta y la interpreta en función de las emociones, la experiencia y la memoria. Ese proceso interpretativo que lleva a cabo el cerebro es lo que nos permite reconstruir nuestra propia percepción de la imagen que vemos, y esa es la base del papel del espectador.

Ann Temkin, conservadora de pintura y escultura del Museo de Arte Moderno de Nueva York, usa el retrato realizado por Close a Roy Lichtenstein (véase n.º 4 en las Láminas) como ejemplo de la respuesta del espectador. «En esos cuadros hay un evidente toma y daca entre las marcas abstractas, el acto de pintar y la representación de alguien —dice Temkin—. Ninguna de esas cosas es la experiencia completa. Parte de la experiencia la forman los círculos y cuadrados abstractos y las curiosas figuras que ves al acercarte, y parte la forma el hecho de alejarse y darse cuenta de que ¡oh, es Lichtenstein! El proceso por el que pasas para reconocer a Lichtenstein está tan incrustado en el cuadro que, como observador, te ves casi obligado a recrearlo.»<sup>1</sup> Ese proceso de reconocimiento también está incrustado en el modo en que el cerebro construye el rostro de Lichtenstein a partir de las diminutas figuras geométricas de Close.

¿Hay una explicación de por qué se produce un estallido de creatividad en determinados momentos de la historia y en determinados lugares? Tanto si hablamos del fermento cultural del Renacimiento, de los impresionistas parisinos, de los expresionistas figurativos vieneses, como de los expresionistas abstractos neoyorquinos, la interacción entre las personas creativas tiene una importancia fundamental. A veces, esa interacción adopta la forma de una rivalidad entre camaradas o, por el contrario, de un deseo de apoyarse mutuamente. Las ideas suelen brotar cuando las personas creativas conversan entre sí en un café o en una fiesta. Dicho de otro modo, el mito del genio aislado es solo eso: un mito.

¿Cuáles son, entonces, los factores que contribuyen a la creatividad individual? Para Close, como hemos visto, el aspecto esencial de la creatividad es la solución de problemas: la destreza técnica y la voluntad de esforzarse. Algunos estudios afirman que ciertos rasgos adicionales aumentan las posibilidades de que haya creatividad. El primero es la personalidad: algunos tipos de personalidad tienen más probabilidades que otros de ser creativos. Obsérvese el plural: la creatividad no se limita a un solo tipo de personalidad, como pone de relieve Howard Gardner en su trabajo sobre inteligencias múltiples. Antes bien, la creatividad se presenta en múltiples formas: a algunos se nos da bien la aritmética, a otros el lenguaje y a otros la visualización.<sup>2</sup>

El segundo rasgo es el período de preparación, cuando la persona se enfrenta a un problema consciente e inconscientemente. El tercer rasgo es el momento inicial de creatividad, el momento eureka, cuando una idea repentina pone en comunicación factores entre los que antes no había relación alguna. El último es la consiguiente elaboración de la idea.

Tras abordar conscientemente un problema, necesitamos un período de incubación, durante el cual evitamos el pensamiento lógico y dejamos que el inconsciente campe por sus respetos. Ese período de incubación, dice el psicólogo Jonathan Schooler, sirve para que «la mente deambule sin rumbo».<sup>3</sup> Las ideas nuevas no suelen venirnos a la cabeza cuando estamos trabajando en un proyecto, sino cuando paseamos, nos duchamos o estamos

pensando en cualquier otra cosa. Esos son los *momentos eureka*, las epifanías de la creatividad, y ahora empezamos a comprender las estructuras biológicas que se ocultan tras ellos.

Kris, un estudioso de los procesos mentales inconscientes que intervienen en la creatividad, observó que las personas creativas viven momentos en que experimentan, de manera controlada, una comunicación relativamente libre entre la conciencia y el inconsciente. A ese acceso controlado al inconsciente lo denomina *regresión al servicio del yo*.<sup>4</sup> Ese retroceso significa que las personas creativas se remontan a una forma más primitiva de funcionamiento psicológico, una forma que les permite acceder a los impulsos y deseos inconscientes, así como a parte del potencial creador relacionado con ellos. El pensamiento inconsciente, al ser más libre y asociativo —al preferir las imágenes a los conceptos abstractos—, facilita la aparición de esos momentos eureka que originan nuevas combinaciones y permutaciones de ideas.

#### LA BIOLOGÍA DE LA CREATIVIDAD

Aunque sabemos poco acerca de la biología de la creatividad, es evidente que esta implica la eliminación de las inhibiciones. La hipótesis de Jackson, según la cual los hemisferios izquierdo y derecho del cerebro se inhiben mutuamente, y las lesiones en el hemisferio izquierdo liberan las aptitudes creadoras del derecho, ha sido confirmada por la tecnología moderna.

Las tomografías por emisión de positrones (TEP), por ejemplo, revelan una fascinante diferencia entre los hemisferios izquierdo y derecho a la hora de responder a un estímulo repetido. El hemisferio izquierdo siempre responde al estímulo (una palabra o un objeto), con independencia de la frecuencia con que se presente. El hemisferio derecho, por el contrario, aunque esté más que acostumbrado al estímulo sistemático, responde activamente a los estímulos nuevos. Por tanto, el hemisferio derecho, al que interesan más las novedades, tiene más aptitudes para la creatividad. De manera similar, el neurólogo Bruce Miller, a quien mencionamos en el capítulo 5, descubrió que los pacientes con DFT en el hemisferio izquierdo

tienen a veces estallidos de creatividad, probablemente porque el trastorno del hemisferio izquierdo anula la influencia inhibitoria sobre el hemisferio derecho.<sup>5</sup>

Esa idea ha sido ampliada gracias a la interesante colaboración entre Mark Jung-Beeman, de la Universidad del Noroeste, y John Kounios, de la Universidad Drexel. Jung-Beeman y Kounios plantearon a los participantes en un estudio una serie de problemas que podían resolverse de manera sistemática o bien por medio de la intuición. Cuando los participantes tienen una intuición, se les ilumina una región del hemisferio derecho. Esos experimentos, aunque estén todavía en las primeras fases, sostienen la idea de que las intuiciones repentinas, los momentos de creatividad, se producen cuando el cerebro interviene en ciertos procesos cognitivos y neuronales, algunos de los cuales se desarrollan en el hemisferio derecho.<sup>6</sup>

Una conclusión similar se saca de los experimentos con neuroimágenes llevados a cabo por Charles Limb y Allen Braun en el Instituto Nacional de la Salud. Limb y Braun querían comprender las diferencias entre la improvisación jazzística, por una parte, y la ejecución de una secuencia musical memorizada, por otra. Valiéndose de un escáner, pidieron a unos pianistas que interpretasen una secuencia musical creada sobre la marcha o una melodía que hubieran memorizado. Limb y Braun descubrieron que la improvisación está supeditada a una serie de cambios característicos de la corteza prefrontal dorsolateral, que es un área que se ocupa del control de los impulsos.<sup>7</sup>

¿Cómo se relacionan los impulsos con la creatividad? Limb y Braun descubrieron que, antes de que los pianistas empezaran a improvisar, su cerebro mostraba una «desactivación» de la corteza prefrontal dorsolateral. Sin embargo, cuando estaban tocando de memoria, esa región permanecía activa. Dicho de otro modo, mientras improvisaban, el cerebro amortiguaba sus inhibiciones, que habitualmente son controladas por la corteza prefrontal dorsolateral. Los músicos eran capaces de crear nuevas melodías en parte gracias a que estaban desinhibidos y no eran conscientes del acto de creación.

No obstante, la sola desactivación de la corteza prefrontal dorsolateral no nos convierte en grandes pianistas. Esos músicos aprovechaban la falta de inhibiciones solo porque, al igual que muchas personas creativas, se habían

pasado años practicando su forma de arte, llenando el cerebro de ideas musicales que podían combinar de manera espontánea en el escenario.

#### EL ARTE DE LOS ESQUIZOFRÉNICOS

El movimiento romántico, que floreció durante la primera mitad del siglo XIX, daba más importancia a la intuición y a las emociones que al racionalismo como fuente de experiencia estética, y despertó el interés por la creatividad de los enfermos mentales. El Romanticismo concebía las psicosis como estados de exaltación que liberan a la persona del razonamiento convencional y de las costumbres sociales, dándole acceso a territorios ocultos de la mente, que casi siempre son inconscientes y por tanto inaccesibles.

La primera persona que mostró interés por el arte de los pacientes psicóticos fue Philippe Pinel, el médico que empezó a tratar con humanidad y compasión a los enfermos mentales. En 1801, Pinel escribió sobre el arte de dos pacientes suyos, y llegó a la conclusión de que la locura desentierra en ocasiones un talento artístico oculto.<sup>8</sup> En 1812, Benjamin Rush, fundador de la psiquiatría como disciplina independiente en Estados Unidos, siguió el ejemplo de Pinel. La locura, escribió Rush, es como un terremoto que, «sacudiendo los estratos superiores del planeta, arroja a la superficie preciosos y espléndidos fósiles, cuya existencia era desconocida para los propietarios del terreno en que estaban enterrados».<sup>9</sup>

En 1864, el médico y criminólogo italiano Cesare Lombroso coleccionó las obras de arte de ciento ocho pacientes y publicó *Genio e follia [Genio y locura]*. Al igual que Rush, Lombroso pensaba que la locura convertía en pintores a personas que no habían pintado nunca, pero interpretaba esa cualidad como parte de la enfermedad del paciente y era insensible a sus méritos estéticos.<sup>10</sup>

Emil Kraepelin, padre de la psiquiatría científica moderna, enfocó de manera menos romántica, aunque no menos apreciativa, la relación entre psicosis y creatividad. Poco después de ser nombrado director de la clínica psiquiátrica de la Universidad de Heidelberg, en 1891, Kraepelin observó que algunos de sus pacientes esquizofrénicos pintaban cuadros, por lo que

empezó a coleccionar sus obras como *Lehrsammlung*, esto es, material de aprendizaje, a fin de comprobar si el análisis de las pinturas servía a los médicos para diagnosticar el trastorno. Kraepelin también pensaba que la actividad de pintar era terapéutica para los pacientes, y esa opinión tiene hoy en día muchos partidarios.

Karl Wilmanns, director de otra clínica en Heidelberg, siguió coleccionando las pinturas de los pacientes psicóticos y, en 1919, contrató a Hans Prinzhorn para que se ocupase de la colección. Prinzhorn era un psiquiatra e historiador del arte que había estudiado bajo el patrocinio de Alois Riegl.

Prinzhorn siguió ampliando la colección. Puesto que solo el 2% de los pacientes de la clínica de Heidelberg creaba obras de arte, Hans Prinzhorn pidió a los directores de otras instituciones psiquiátricas —de Alemania, Austria, Suiza, Italia y los Países Bajos— que le enviaran las obras de sus pacientes psicóticos. Tras esa petición, Prinzhorn recibió más de cinco mil pinturas, dibujos, esculturas y *collages* que representaban la obra de unos quinientos pacientes.

Esos enfermos se caracterizaban principalmente por dos cosas: eran psicóticos y, desde la perspectiva artística, naïfs, es decir, sin formación previa. Prinzhorn reconoció que el arte de los psicóticos no era simplemente patología traducida a un lenguaje visual. La falta de formación artística que mostraba la mayoría de sus dibujos no se diferenciaba de lo que vemos en la obra de cualquier adulto sin experiencia que decide ponerse a dibujar; no refleja nada patológico en sí ni por sí mismo. Prinzhorn se dio cuenta de que las imágenes que reproducían los pacientes eran obras creativas por derecho propio y de que eran ejemplos notables de arte naïf.

Sin embargo, como Prinzhorn se encargó de señalar, la ingenuidad artística no es propia únicamente de los artistas psicóticos. Uno de los ejemplos más notables de artista sin formación y sin psicosis es Henri Rousseau (1844-1910). Rousseau, un aduanero francés, fue ridiculizado con frecuencia por la crítica, pero su obra tiene una extraordinaria cualidad artística. Con el tiempo llegó a ser considerado un genio autodidacta y uno de los principales pintores postimpresionistas (véanse n.º 5 y 6 en las Láminas), y su obra influyó en varias generaciones de artistas, incluidos los surrealistas

y Picasso. Aunque Rousseau no salió nunca de Francia, sus cuadros más famosos representan escenas de la jungla (véase n.º 6 en las Láminas). La inspiración para esas escenas provenía de sus fantasías inconscientes.

A comienzos del siglo xx, los pacientes psiquiátricos a los que se hospitalizaba solían pasar el resto de su vida —entre veinte y cuarenta años— internados en un sanatorio; algunos empezaban a pintar tras ser hospitalizados. Rudolf Arnheim, un estudioso de la psicología del arte, señala:

Miles de pacientes hospitalizados utilizaban material de escritorio, papel higiénico, envoltorios, pan o trozos de madera para dar expresión visible a los poderosos sentimientos de agitación mental que les generaban la angustia, la frustración, la reclusión y las visiones megalómanas. Pero, entre los psiquiatras, solo algún que otro visionario ocasional percibía las posibilidades diagnósticas de aquellas extrañas imágenes y tal vez hacía conjeturas sobre su importancia indirecta para la naturaleza de la creatividad humana.<sup>11</sup>

La apreciación de la creatividad y el valor artístico de aquellas obras por parte de Prinzhorn implicaba que muchos aspectos de lo que entonces se denominaba *arte psicótico* no son meras curiosidades, sino que merecen un estudio en profundidad. Como señala Thomas Röske, actual director de la colección Prinzhorn, aquellos cuadros dieron voz a personas de las que de otro modo no se habría sabido nada, y su voz era con frecuencia muy característica.<sup>12</sup>

#### LOS MAESTROS ESQUIZOFRÉNICOS DE PRINZHORN

En 1922, Prinzhorn publicó un libro de gran repercusión —*Expresiones de la locura: el arte de los enfermos mentales*—, que ilustró con ejemplos de la colección de Heidelberg.<sup>13</sup> De los quinientos artistas representados en la colección, el 70% era esquizofrénico; el 30% restante era bipolar. Esos porcentajes reflejan en parte los índices de hospitalización de las personas que padecen esas enfermedades psiquiátricas.

Prinzhorn dice que esos pacientes sufren de «un completo aislamiento autista, [...] la esencia de la configuración esquizofrénica»,<sup>14</sup> y encuentra que su obra se caracteriza por una «inquietante sensación de extrañeza».<sup>15</sup> Para Prinzhorn, aquel arte reflejaba «los estallidos de un impulso creador universal»<sup>16</sup> que contrarrestaban la sensación de aislamiento. Puesto que la mayoría de aquellos artistas carecían de formación académica, Prinzhorn utilizaba también sus obras para mostrar los sorprendentes paralelismos con los dibujos de los niños y de los primitivos actuales. En todos los casos, esas creaciones reflejan la creatividad artística —primitiva e inexperta— que está presente en todos nosotros. Para esos artistas, una hoja en blanco representaba por lo común un vacío pidiendo a gritos que lo llenasen. Por consiguiente, solían pintar hasta el último centímetro de la superficie. Observamos ese comportamiento en tres de los maestros esquizofrénicos de Prinzhorn: Peter Moog (véase n.º 7 en las Láminas), Viktor Orth (véase n.º 8 en las Láminas) y August Natterer (véase n.º 9 en las Láminas).

Moog nació en 1871, en una familia pobre. Se cree que su padre padecía algún trastorno mental, pero Peter era bondadoso y brillante, y tenía una excelente memoria. Tras dejar la escuela, trabajó de camarero y empezó a llevar una vida disoluta, en la que no faltaban el vino y las mujeres. Durante esa época contrajo gonorrea. Se casó en 1900, pero su mujer murió en 1907. Cuando trabajaba de gerente en un gran hotel, empezó a beber en exceso, y en 1908 tuvo un repentino brote psicótico. Al cabo de unas semanas le diagnosticaron esquizofrenia y lo internaron en un manicomio, donde vivió hasta su muerte, en 1930. Las creaciones de Moog, como se observa en *Altar con sacerdote y madona* (véase n.º 7 en las Láminas), estaban dominadas por la imaginería religiosa.<sup>17</sup>

Orth nació en 1853, en una familia de ilustre abolengo. Fue un niño normal y llegó a ser cadete de la Marina, pero empezó a tener paranoias a la edad de veinticinco años, y fue hospitalizado desde 1883 hasta su muerte, que acaeció en 1919. En distintas etapas de su vida creyó ser el rey de Sajonia, el rey de Polonia y el duque de Luxemburgo. En 1900 empezó a pintar cuadros. Como dijo de ellos Prinzhorn, debido a su ansiedad «ninguna superficie vacía está a salvo». Orth recubría hasta el último centímetro de la página, de manera semejante a Moog, pero, a diferencia de este, no dibujaba escenas

enrevesadamente complejas. Muchos cuadros suyos eran marinas en las que se veía un velero de tres mástiles que, según Prinzhorn, representaba su buque escuela. En la imagen n.º 8 de las Láminas vemos una versión abstracta de un velero de tres palos. Las coloridas áreas diagonales «producen el efecto de una tranquila puesta de sol en el mar», escribió Prinzhorn.<sup>18</sup>

Otro maestro esquizofrénico de Prinzhorn fue August Neter, que nació en 1868 con el apellido Natterer. Estudió ingeniería, se casó y llegó a ser especialista en sistemas eléctricos, pero, de repente, empezó a tener crisis de ansiedad acompañadas de delirios. El 1 de abril de 1907 tuvo una alucinación grave con relación al Juicio Final, durante la cual dijo haber visto diez mil imágenes parpadeantes en el transcurso de media hora. «Las imágenes eran manifestaciones del Juicio Final —aseguró Natterer—. Me fueron reveladas por Dios para completar la redención [de Jesucristo].»<sup>19</sup>

Natterer intentó captar en su obra las diez mil imágenes de aquel «Juicio Final». Las imágenes se ejecutan siempre en un estilo claro y objetivo, casi como si se tratara de un dibujo técnico, según vemos en *Eje del mundo con liebre* (véase n.º 9 en las Láminas). Natterer insistía en que ese cuadro auguraba la Primera Guerra Mundial: él lo sabía todo de antemano. Según Natterer, la liebre del cuadro representa «la incertidumbre de la buena suerte. Empezaba a correr en el rodillo [...] la liebre se convertía luego en una cebra (parte superior rayada) y luego en un burro de cristal (cabeza de burro). El burro usaba una servilleta; estaba afeitado».<sup>20</sup>

#### ALGUNAS CARACTERÍSTICAS DEL ARTE PSICÓTICO

Las obras de arte n.º 7 a 9 incluidas en las Láminas nacen probablemente de la misma capacidad creadora intrínseca a cualquier otra obra, pero puesto que los artistas eran esquizofrénicos y no estaban coaccionados por las convenciones artísticas o sociales, los críticos de la época pensaron que sus productos purificaban la expresión de sus conflictos y deseos inconscientes. Por eso el arte psicótico conmueve tanto a muchas personas. Por eso también esas obras nos parecen, pese a nuestra sensibilidad moderna, asombrosamente originales. De hecho, la difusión de esas obras a comienzos de la década de

1920 hizo que muchos se replantearan el concepto de *originalidad* en el arte europeo. En buena medida, lo que consideramos *arte*, opina Röske, tiene una fuerte carga ideológica: «Esperamos que el arte nos aclare ciertas cosas». Y prosigue: «La colección Prinzhorn descubre muchos más aspectos de la vida individual y colectiva que el arte “convencional”». <sup>21</sup>

¿En que se diferencian las obras de la colección Prinzhorn de las de otros artistas, tanto si tienen formación académica como si no? La esquizofrenia, afirmamos, trastorna el pensamiento, lo cual distancia al individuo de la realidad. Ese desequilibrio en la relación entre la persona y su entorno social deforma no pocas veces la perspectiva general, y esa distorsión altera con frecuencia la intención de la expresión artística. Así pues, una característica común al arte esquizofrénico es la yuxtaposición de elementos inconexos. Otra peculiaridad es la descripción de delirios e imágenes alucinatorias. Otras singularidades son las imágenes ambiguas que recomponen miembros dislocados. En la obra de cada artista hay motivos recurrentes que brotan de la cerebración inconsciente. Así pues, las obras de arte reflejan, como dijo Kraepelin, el «tema» de sus creadores.

#### LA HUELLA DEL ARTE PSICÓTICO EN EL ARTE MODERNO

El movimiento dadaísta y posteriormente el surrealista surgieron en gran medida como respuesta a la carnicería que supuso la Primera Guerra Mundial. Es difícil sobreestimar los efectos psíquicos que causó la Gran Guerra. Cuando estalló el conflicto, muchos jóvenes participaron en la conflagración con entusiasmo, convencidos de que ese conflicto bélico contribuiría al rejuvenecimiento de la sociedad. Pero, al cabo de un año, muchas personas tenían la sensación de que se estaba produciendo una destrucción brutal y sin sentido. La guerra puso en cuestión la creencia en la inevitabilidad del progreso social; y, lo que es más importante, golpeó el corazón de la autocomprensión racional europea. El fracaso de la razón hizo surgir la posibilidad de que la irracionalidad fuese una alternativa para la afirmación de la vida.

En medio del caos bélico, el movimiento dadaísta surgió en Zúrich en 1916. El surrealismo se originó no mucho más tarde en París, donde los dadaístas se instalaron poco después de la guerra. Aunque fue concebido en principio como un movimiento literario, las técnicas y los objetivos del surrealismo se adaptaban mejor a la pintura. Al igual que los dadaístas, los surrealistas se oponían a la tradición del arte académico y a los valores que representaba, pero los superrealistas buscaban una nueva filosofía, más creativa y positiva que el caos dadaísta; encontraron esa filosofía en las obras de Freud, Prinzhorn y otros pensadores.

Freud había acreditado la importancia del pensamiento inconsciente, que no es racional y no está gobernado por el sentido del tiempo, el espacio o la lógica. Por otra parte, Freud decía que los sueños eran el camino que conduce al inconsciente. Los surrealistas intentaron eliminar la lógica y utilizar los sueños y los mitos como fuente de inspiración, liberando así el poder de la imaginación. Además, estaban dispuestos, al igual que Cézanne y los cubistas, a desviar el arte de su trayectoria histórica y figurativa.

Max Ernst, uno de los líderes del dadaísmo y posteriormente del surrealismo, compró un ejemplar del libro de Prinzhorn y lo llevó a París, donde se convirtió en la biblia de los surrealistas. Aunque casi ningún miembro parisino del grupo surrealista sabía alemán, las imágenes aportadas por Prinzhorn hablaban por sí solas, ilustrando los objetivos que era posible alcanzar si se prescindía de las convencionales actitudes e inhibiciones burguesas.

La absoluta ingenuidad de los artistas psicóticos constituyó un poderoso estímulo para los surrealistas, quienes se propusieron quitar a la creatividad el yugo del pensamiento racional, explorando las profundidades del inconsciente; pretendían explorar y expresar sus propios impulsos eróticos y agresivos. Por consiguiente, los surrealistas se basaron en motivos centrales que tenían su origen en los procesos mentales inconscientes, igual que las creaciones de los artistas psicóticos.

En 2009, Röske organizó una exposición en Heidelberg, en la que comparaba de manera sistemática el arte surrealista con el arte psicótico de la colección Prinzhorn. La exposición, *Surrealismo y locura*, se centró en los

cuatro procedimientos o técnicas que usaban los surrealistas para adentrarse en el inconsciente, emulando así a los artistas psicóticos.

El procedimiento más importante fue el *dibujo automático*. El automatismo es un método para llegar al inconsciente que fue introducido por los psiquiatras en el siglo XIX. André Masson fue un pionero del dibujo automático. El segundo procedimiento consistía en la *combinación de elementos inconexos*. Cuanto menos relacionados estuvieran esos elementos, más veraces y poderosas serían las imágenes. Ernst llevó la técnica a un asombroso grado de virtuosismo en sus *collages* dadaístas. Röske comparó una imagen de Heinrich Hermann Mebes —de la colección Prinzhorn— con un cuadro de Frida Kahlo (véase n.º 10 en las Láminas).

El tercer procedimiento, conocido como *método crítico-paranoico*, fue desarrollado por Salvador Dalí. El pintor atribuye el doble significado visual de sus cuadros, que son esencialmente rompecabezas de imágenes, al cambio de percepción provocado por la paranoia. Ambigüedades semejantes se observan en algunas obras de la colección Prinzhorn. En la exposición, Röske colocó un cuadro de Dalí junto al *Eje del mundo con liebre*, de Natterer (véase n.º 11 en las Láminas).

El cuarto procedimiento era el *amalgamamiento de figuras*, que consiste en reorganizar y fusionar miembros dislocados, produciendo a menudo un efecto sobrecogedor. El surrealista Hans Bellmer utilizó esa técnica en sus composiciones.

Los surrealistas intentaron crear un arte pictórico que ya existía en las obras de los pacientes psicóticos, ideando formas de introducirse en su propio inconsciente. Si bien los artistas psicóticos lo lograban de manera natural e involuntaria, los esfuerzos conscientes de los surrealistas también alcanzaron ese objetivo, como se observa en la exposición de Röske. Ambos grupos de artistas evocan en nosotros la «inquietante sensación de extrañeza» que describió Prinzhorn. Por otra parte, si los artistas psicóticos carecían de formación académica, los surrealistas hicieron grandes esfuerzos por desaprender sus conocimientos. Picasso afirmaba que solía dibujar como Rafael y que le llevó toda una vida aprender a dibujar como un niño.<sup>22</sup>

La idea de que la creatividad tiene su origen en la locura ha sido alimentada durante siglos por la notable prevalencia de los trastornos del ánimo entre artistas y escritores. Una forma distinta de genialidad, la del *savant*, se ha observado entre los autistas. Incluso trastornos neurológicos como el alzhéimer y la DFT ocultan en ocasiones aptitudes creadoras.

En *Marcados con fuego: enfermedad maníaco-depresiva y temperamento artístico*, Kay Redfield Jamison revisa el extenso corpus de estudios en los que se sugiere que artistas y escritores presentan un índice de trastornos maníaco-depresivos o bipolares muy superior al de la población general.<sup>23</sup> Por ejemplo, Vincent van Gogh y Edvard Munch eran enfermos maníaco-depresivos, al igual que lord Byron y Virginia Woolf. Nancy Andreasen, una psiquiatra de la Universidad de Iowa, ha investigado la creatividad de escritores vivos, y ha llegado a la conclusión de que tienen cuatro veces más probabilidades de padecer trastorno bipolar y tres veces más de sufrir depresiones que aquellas personas que no son creativas.<sup>24</sup>

Jamison señala que las personas con trastorno bipolar no presentan síntomas durante la mayor parte del tiempo, pero, cuando cambian de la depresión a la manía, muestran una sorprendente energía y una tremenda capacidad para formular ideas, lo que las hace ser mucho más creativas. La tensión y la transición entre distintos estados de ánimo, así como la vitalidad y la disciplina durante los períodos «de lucidez», son de vital importancia. Algunas personas sostienen que esas tensiones y transiciones son las que en definitiva confieren a los artistas bipolares su capacidad creadora.<sup>25</sup>

Ruth Richards, de la Universidad de Harvard, ha ampliado el análisis de la situación.<sup>26</sup> Richards propuso la idea de que una vulnerabilidad genética al trastorno bipolar podría ir acompañada de una predisposición a la creatividad. La doctora Richards examinó a familiares en primer grado de los pacientes, que no tenían trastorno bipolar, y observó la existencia de una correlación. Richards sugiere por tanto que los genes que influyen en el trastorno bipolar también influyen en la capacidad creadora; eso no quiere decir que el trastorno bipolar predisponga a la creatividad, sino que las personas que tienen los genes relacionados con el trastorno bipolar también tienen esa

fogosidad, entusiasmo y energía que contribuyen a la creatividad y se expresan por medio de ella. Esas investigaciones ponen de relieve la importancia de los factores genéticos para el desarrollo de la creatividad.

#### LA CREATIVIDAD EN LOS AUTISTAS

Las personas con trastorno del espectro autista no abordan la solución de problemas del mismo modo que las personas neurotípicas. En un estudio llevado a cabo con individuos tanto autistas como neurotípicos, Martin Doherty y sus colegas de la Universidad de East Anglia observaron que las personas con muchos rasgos autistas conciben menos ideas, pero más originales. Doherty sugiere que tienen más probabilidades de llegar directamente a ideas menos comunes porque dependen menos de las asociaciones y de la memoria, lo que supondría una limitación para el pensamiento creador.<sup>27</sup>

A los participantes en un test se les pidió que dijeran todos los usos que se le podían dar a un clip. Muchas personas dijeron que un clip podía usarse como gancho, como pin o para limpiar espacios muy pequeños. Otras respuestas menos frecuentes fueron las de usarlo como lastre para un avión de papel, como alambre para atravesar flores o como ficha en un juego. Los individuos a los que se les ocurrían las respuestas menos habituales también tenían más rasgos autistas. De manera similar, cuando se les mostraban dibujos abstractos y se les pedía que explicasen las imágenes, a los participantes con rasgos autistas se les ocurrían menos interpretaciones, pero estas eran más insólitas.

Algunos autistas muestran aptitudes notables, y unos pocos tienen una habilidad prodigiosa para la música, el cálculo, el dibujo, etc. Muchos *savants* autistas han llegado a hacerse famosos. Uno de ellos es Stephen Wiltshire, de quien sir Hugh Casson, director de la Royal Academy of Arts, dijo que probablemente era el niño artista más aventajado del Reino Unido. Tras mirar un edificio durante unos minutos, Stephen era capaz de dibujarlo a toda prisa, con auténtico aplomo y precisión. Stephen dibujaba de memoria,

sin tomar notas, y rara vez añadía o se le olvidaba un detalle. Según escribió Casson: «Stephen Wiltshire dibuja exactamente lo que ve; ni más ni menos».<sup>28</sup>

Oliver Sacks, el prestigioso escritor y neurólogo británico, sentía curiosidad por saber de dónde provenían las extraordinarias dotes artísticas de Stephen, quien a todas luces tenía evidentes carencias afectivas e intelectuales. Eso lo llevó a preguntarse si no era el arte, en esencia, la expresión de una visión personal, de un yo. «¿Se podía ser artista en ausencia de un “yo”?»<sup>29</sup> Se supone que una persona que tiene sentido de identidad también tiene empatía con los demás. Sacks colaboró varios años con Wiltshire y, durante ese tiempo, se fue haciendo cada vez más evidente que el joven tenía extraordinarias aptitudes perceptivas, aunque nunca llegara a sentir demasiada empatía por nadie. Era como si esos dos componentes del arte —la percepción y la empatía— estuvieran separados en su cerebro.

Otra increíble artista *savante* fue Nadia, quien a los dos años y medio comenzó a dibujar caballos y luego una variedad de temas con una habilidad que los psicólogos consideraban simplemente imposible. Cuando tenía cinco años, dibujaba imágenes de caballos comparables con las realizadas por pintores profesionales. Mostraba un dominio precoz del espacio, una capacidad para representar fisonomías y sombras, y un sentido de la perspectiva que los niños prodigio no desarrollan hasta la adolescencia.<sup>30</sup>

No sabemos a qué se debe la creatividad de algunos autistas, pero un análisis llevado a cabo por Francesca Happé y Uta Frith sobre la base de numerosos estudios sugiere que la agudeza sensorial, el detallismo, la memoria visual y la identificación de pautas están relacionados con ese talento, aparte de la necesidad obsesiva de practicar constantemente. Casi el 30% de los autistas muestran aptitudes especiales para la música, la retentiva, los cálculos con fechas y números, el dibujo o el lenguaje. Por otra parte, algunos individuos desarrollan talentos múltiples. A Stephen Wiltshire, por ejemplo, además del dibujo se le da muy bien la música. Esos datos sugieren que la base biológica del talento para, digamos, los cálculos con fechas o números no difiere considerablemente de la base biológica del talento para el arte o la música, lo cual puede hacerse extensible también a las personas neurotípicas.<sup>31</sup>

Darold Treffert, de la Universidad de Wisconsin, quien investiga las singularidades de los *savants*, sostiene que «el estudio a fondo del síndrome del *savant*, incluido el *savant* autista, nos puede ayudar muchísimo a comprender tanto la función cerebral como el potencial humano». <sup>32</sup> Allan Snyder, director del Centre for the Mind de la Universidad de Sídney, afirma que el predominio del hemisferio izquierdo sobre el potencial creador del hemisferio derecho es menor en el caso de los autistas. <sup>33</sup>

#### LA CREATIVIDAD EN LOS ENFERMOS DE ALZHEÍMER

Muchos enfermos de alzhéimer optan por el arte para comunicarse con su familia. El arte se convierte así no solo en una forma de expresar la creatividad, sino también en un lenguaje que pueden usar cuando se les cierran otras vías de comunicación.

Lo contrario también es cierto: algunos artistas que contraen la enfermedad de Alzheimer siguen pintando obras de interés artístico. Ese fenómeno se hizo evidente en el caso de Willem de Kooning, uno de los fundadores del expresionismo abstracto y de la Escuela de Nueva York. En 1989, De Kooning comenzó a mostrar síntomas de alzhéimer. Tenía pérdidas de memoria y se sentía desorientado, pero, en cuanto entraba en su estudio, volvía a estar lúcido y animado. La sencillez, la ligereza y el lirismo de sus últimos cuadros quedaban muy lejos de sus primeras obras, lo que enriquecía el conjunto de sus creaciones. <sup>34</sup> Algunos historiadores del arte argumentan que esa situación no tiene nada de extraña, porque, en muchos casos, sobre todo entre expresionistas abstractos como De Kooning, la creatividad es más intuitiva que intelectual.

#### LA CREATIVIDAD EN LOS PACIENTES CON DEMENCIA FRONTOTEMPORAL

La DFT, cuando se inicia en el lado izquierdo del cerebro, suele afectar al lenguaje, originando afasia. En 1996, Bruce Miller, de la Universidad de California en San Francisco, observó que algunos pacientes con trastornos progresivos del lenguaje empezaban a mostrar signos de creatividad artística.

Algunas personas que ya pintaban antes empezaron a usar colores más vivos, y las que no habían pintado nunca comenzaron a hacerlo por primera vez. Concretamente, algunos pacientes con lesiones en la región frontal izquierda del cerebro mostraban un aumento de actividad en la región posterior derecha, que al parecer interviene en la creación artística.<sup>35</sup>

Este estallido de creatividad artística apoya la hipótesis de John Hughlings Jackson, según la cual el cerebro izquierdo y el derecho desempeñan funciones distintas y se inhiben mutuamente. Aunque esa distinción simplifica en exceso la naturaleza de procesos tan complejos como la creatividad, que sin duda tienen orígenes múltiples, ahora contamos con pruebas suficientes, gracias a las neuroimágenes, para concluir que algunos aspectos de la creatividad artística y musical se originan en el hemisferio derecho.

Al igual que el mal de Alzheimer, la DFT modifica drásticamente el estilo pictórico del artista, así como su comportamiento personal. En «The Mysterious Metamorphosis of Chuck Close» [«La misteriosa metamorfosis de Chuck Close»], el escritor Wil S. Hylton observa que, a sus setenta y seis años, el famoso pintor ha modificado por completo su característico estilo de hacer retratos y, en realidad, su vida entera. Hylton escribe:

Durante el año pasado, pasé a visitar a Close en varias casas y apartamentos del litoral atlántico con el fin de determinar los cambios que se producían en su vida y de establecer la relación de esos cambios con su obra. En la última visita a su casa de la playa [...] estaba bronceado y parecía muy tranquilo [...] y había estado trabajando toda la mañana en un autorretrato que le interesaba mucho. [...] Aquel retrato era completamente distinto de todo lo que había pintado durante los últimos veinte años. No quedaba nada de los giros y volutas que suele pintar en cada casilla de la retícula. Antes bien, Close había rellenado cada celda con solo uno o dos colores predominantes, creando un tosco efecto digital que se parecía a los gráficos de una Commodore 64. Los propios colores eran discordantes —rosa chillón y azul cegador—, en tanto que el rostro del retrato —su rostro— estaba hendido en el centro, y las dos mitades del lienzo tenían tonalidades diferentes.<sup>36</sup>

Cuando Close entró en la habitación y empezó a charlar con Hylton sobre el cuadro, a menudo perdía el hilo de lo que estaba diciendo. Hylton le sugirió unas cuantas veces que hicieran un descanso, y al final quedaron en

volver a verse al día siguiente. Al pensar en su encuentro con Close y en su nuevo estilo pictórico, Hylton reflexionó sobre lo que dijo William Hazlitt en el siglo XIX acerca de la vejez de los artistas: «Da la impresión de que no son del todo mortales, de que tienen una parte imperecedera», lo que Theodor Adorno denominaba *estilo tardío*.<sup>37</sup>

Mientras hablaba con Hylton al día siguiente, Close mencionó que el año anterior le habían diagnosticado alzhéimer erróneamente. Tras unos días de pánico, se enteró de que el diagnóstico estaba equivocado y de que en realidad tenía otra dolencia.<sup>38</sup> Desde entonces les dice a sus amigos que padece DFT, lo que explicaría tanto el cambio de comportamiento como de estilo.

#### LA CREATIVIDAD COMO PARTE CONSUSTANCIAL DE LA NATURALEZA HUMANA

La idea de que la creatividad está relacionada con las enfermedades mentales es una falacia romántica. La creatividad no dimana de los trastornos mentales. Tal como señala Arnheim: «Las teorías psiquiátricas actuales sostienen que la psicosis no genera talento artístico, sino que, a lo sumo, libera facultades de la imaginación que, en circunstancias normales, permanecerían bloqueadas por las inhibiciones propias de los convencionalismos sociales y educativos».<sup>39</sup>

Andreasen adopta un enfoque algo distinto con respecto a la cuestión de la creatividad y las enfermedades mentales. En su ensayo «Secrets of the Creative Brain» [«Secretos del cerebro creativo»], Andreasen se pregunta: «¿Por qué la mayoría de las mentes creativas se encuentran entre las más afligidas?».<sup>40</sup>

En primer lugar, los estudios de Andreasen y los de otros muchos investigadores sostienen que la creatividad no está relacionada con el cociente intelectual. Muchas personas con un cociente intelectual alto no son especialmente creativas, y viceversa. La mayoría de las personas creativas son inteligentes, pero, como dice Andreasen, no tienen por qué ser «tan inteligentes».

Lo que averiguó Andreasen es que muchos de los escritores creativos por los que se interesó habían sufrido un trastorno del ánimo en algún momento de su vida, en comparación con solo el 30% de los del grupo de control, quienes no eran tan creativos como los escritores pero tenían un cociente intelectual equiparable. De manera similar, Jamison y el psiquiatra Joseph Schildkraut han descubierto que entre el 40% y el 50% de los escritores y artistas creativos que analizaron sufrían algún trastorno del ánimo, ya fuera depresión o trastorno bipolar.<sup>41</sup>

Andreasen también descubrió que las personas extremadamente creativas tenían más probabilidades que las de los grupos de control de tener uno o más parientes en primer grado con algún tipo de esquizofrenia. Ese hallazgo le hizo pensar que algunas personas especialmente creativas deben sus aptitudes a una variante subclínica de la esquizofrenia que «debilita los vínculos asociativos lo bastante para aumentar su creatividad, mas no para hacerlas enfermar».<sup>42</sup>

Andreasen termina su ensayo sobre la creatividad con una cita de *Una mente prodigiosa*, la biografía de John Nash, un matemático galardonado con el Premio Nobel de Economía pese a ser esquizofrénico:

Nasar, la autora de la biografía, describe la visita que otro matemático le hizo a Nash cuando estaba ingresado en un psiquiátrico. «¿Cómo es posible que tú, un matemático, un hombre consagrado a la lógica y la razón —le preguntó el visitante— creas que los extraterrestres te están enviando mensajes? ¿Cómo vas a pensar que unos seres de otro planeta están negociando contigo para salvar el mundo?» A lo que Nash respondió: «Porque las ideas que tenía acerca de seres sobrenaturales se me ocurrieron de la misma manera que las ideas matemáticas. Así que me las tomé en serio».<sup>43</sup>

En un amplio estudio publicado recientemente en *Nature Neuroscience*, Robert Power, un científico vinculado a la islandesa DeCode Genetics, y sus colegas descubrieron que los factores genéticos que aumentan el riesgo de padecer trastorno bipolar y esquizofrenia son más habituales en las personas que se dedican a trabajos creativos.<sup>44</sup> Los pintores, músicos, escritores y bailarines tenían, por lo general, un 25% más de probabilidades de ser portadores de esas variantes génicas que las personas con trabajos considerados menos creativos: agricultores, obreros y vendedores. Kári

Stefánsson, fundador y director general de DeCode, y coautor del estudio, dijo: «Para ser creativo, tienes que pensar de manera distinta. Y, cuando somos distintos, la gente suele tildarnos de raros, extravagantes e incluso locos».45

Si consideramos que los estados psicóticos son completamente ajenos al comportamiento normal, entonces no podemos darnos cuenta de que esos estados suelen ser representaciones espectaculares de ciertos tipos de carácter y temperamento que se dan entre la población general, y que a menudo se manifiestan con mayor intensidad en la mente de los pensadores, científicos y artistas creativos. Dicho lo cual, las personas que padecen algún trastorno cerebral suelen acceder con más facilidad a ciertos aspectos del inconsciente que aquellas otras que no tienen ninguna enfermedad mental. Esa diferencia es especialmente significativa cuando hablamos de creatividad. De igual modo, la facilidad que tienen los enfermos mentales para acceder a la creatividad de su mundo inconsciente puede ser emulada, como intentaron demostrar los surrealistas.

#### MIRAR AL FUTURO

Tras descartar la idea de que la creatividad está inspirada en las musas o la locura, y aceptando el hecho de que tiene su base en el cerebro, sigue habiendo cuestiones sin resolver.

La creatividad nos parece una facultad extraordinaria. Todos tenemos imaginación, y todos la usamos de manera creativa para resolver problemas y para elaborar ideas nuevas. Sin embargo, hay algo innegablemente distinto en lo que atañe a las personas capaces de crear cosas sorprendentes. El impulso y el esfuerzo, aunque esenciales, no bastan para explicar por qué algunas personas son tan asombrosamente creativas.

Ciertos trastornos mentales, como la esquizofrenia y la bipolaridad, nos muestran el papel fundamental que desempeñan los procesos mentales inconscientes en lo que a la creatividad se refiere. Las investigaciones llevadas a cabo con autistas arrojan nueva luz sobre la naturaleza del talento y la resolución creativa de problemas. El mal de Alzheimer y la DFT revelan la

plasticidad del cerebro humano. Esos trastornos dañan en ocasiones el lado izquierdo del cerebro, liberando el lado derecho, que es más imaginativo y permite el desarrollo de una creatividad nueva o radicalmente distinta.

Lo que hemos aprendido hasta ahora de la biología es que la creatividad se debe en parte a un debilitamiento de las inhibiciones y a la creación inconsciente de nuevas asociaciones en el cerebro. De ello se derivan otras formas de ver el mundo que, como señala Andreasen, a menudo originan fuertes sentimientos de alegría y excitación.<sup>46</sup> Recurrimos al inconsciente para cualquier tipo de empresa creativa, ya se trate de resolver un problema, ver una relación ligeramente nueva entre dos descubrimientos científicos, pintar un retrato o contemplar un retrato.

¡El inconsciente! Recurrimos a él para todas las acciones, percepciones, pensamientos, recuerdos y emociones que sentimos, realizamos y tenemos, así como para las decisiones que tomamos, tanto en la salud como en la enfermedad. La conciencia no es muy distinta. La conciencia es el último gran misterio del cerebro humano, y también ella, como veremos en el capítulo 11, implica procesos inconscientes.

## La motricidad: el párkinson y la enfermedad de Huntington

Puesto que la motricidad nos parece tan intuitiva, en ocasiones no nos damos cuenta de lo complicada que es. Antes de actuar, el cerebro debe enviar órdenes al cuerpo para que los músculos se estiren o se contraigan. Esas órdenes están controladas por el aparato locomotor, un complejo sistema de circuitos y vías neuronales que comienza en el córtex, desciende por la columna vertebral y se extiende por todo el cuerpo.

Los fallos del aparato locomotor se traducen en alteraciones del comportamiento o la motilidad. También se observan claramente en el cerebro, razón por la cual los neurólogos se han centrado en la anatomía, en seguir el rastro de los trastornos neurológicos hasta los circuitos neuronales que los provocan.

Los estudios de los trastornos neurológicos nos sirven para comprender mejor el funcionamiento normal del cerebro. De hecho, hasta la década de 1950, la neurología clínica se conocía irónicamente como la disciplina médica que podía diagnosticar cualquier enfermedad, pero no servía para tratar ninguna. Desde entonces, sin embargo, los nuevos conocimientos acerca de los fundamentos moleculares de los trastornos neurológicos han revolucionado los métodos para tratar el párkinson, las embolias e incluso las lesiones medulares.

Muchos avances en el campo de la neurología se deben a los estudios sobre el plegamiento de proteínas. Cuando estas se pliegan, suelen adoptar formas tridimensionales. Si se pliegan erróneamente o no funcionan bien, se agrupan en el cerebro y producen la muerte de células nerviosas. Como hemos visto, el alzhéimer y la DFT son alteraciones del plegamiento de

proteínas. También hemos averiguado que el plegamiento defectuoso de las proteínas influye en la corea de Huntington, en el párkinson y en otras enfermedades.

Comenzaremos este capítulo examinando el funcionamiento del aparato locomotor. Luego examinaremos lo que sabemos acerca del párkinson y la enfermedad de Huntington. Por último, analizaremos las características comunes de los trastornos relacionados con el plegamiento de proteínas, la propagación de unas extrañas proteínas denominadas priones y los estudios genéticos sobre el plegamiento defectuoso de proteínas.

#### LAS EXTRAORDINARIAS CUALIDADES DEL APARATO LOCOMOTOR

El aparato locomotor controla más de seiscientos cincuenta músculos, dando lugar a una enorme diversidad de acciones, desde el simple hecho de rascarse una oreja hasta las piruetas de un bailarín, desde la acción de estornudar hasta la de caminar por la cuerda floja. Algunas acciones son innatas, lo que significa que están integradas en el cerebro y en la espina dorsal. Así pues, por ejemplo, estamos programados para caminar erguidos. Pero muchas son aprendidas y, por tanto, requieren miles de horas de aprendizaje.

Coordinar todos esos músculos es una tarea realmente difícil, pero el aparato locomotor realiza casi todos los movimientos sin recibir ninguna instrucción consciente. Nosotros no pensamos cómo correr, saltar o alcanzar un objeto; simplemente realizamos esos actos. ¿Cómo activa el cerebro la coordinación de una compleja serie de acciones?

Hace aproximadamente un siglo, el fisiólogo inglés Charles Sherrington se dio cuenta de que los sentidos tienen muchos modos de hacer llegar información al cerebro, pero que esta solo tiene una forma de salir: el movimiento. El cerebro recibe una avalancha constante de información sensorial que luego convierte en movimientos coordinados. Si comprendiéramos esos movimientos, argumentaba Sherrington, nos sería mucho más fácil comprender el cerebro.

Sherrington descubrió que cada una de las neuronas motoras de la médula espinal envía señales a uno o varios de los seiscientos cincuenta músculos del cuerpo. También se percató de que además de originar los movimientos y ejecutarlos, el cerebro necesita conocer las reacciones del cuerpo. ¿Realizó el músculo el movimiento indicado? ¿A qué velocidad? ¿Con qué precisión?

El cerebro tiene un tipo especial de neuronas que lo informan del movimiento de cada músculo. Esas células nerviosas se conocen con el nombre de *neuronas sensoriales de retroalimentación*, pero no son iguales que las neuronas sensoriales que envían información acerca del mundo exterior desde los órganos de los sentidos hasta el cerebro. Las neuronas de retroalimentación forman parte del aparato locomotor, y el cerebro usa su información para percibir de manera inconsciente los movimientos y la posición relativa del cuerpo; ese sentido recibe el nombre de *propiocepción*. En ausencia de propiocepción, no podríamos señalar una parte del cuerpo con los ojos cerrados ni dar un paso sin mirarnos los pies.

Para estudiar la acción coordinada del aparato locomotor, Sherrington se fijó en el circuito motor más sencillo, el de los reflejos. Los movimientos reflejos están controlados por una vía que conecta las neuronas de retroalimentación de los músculos directamente con las neuronas motoras de la médula espinal (sin intervención del cerebro). Por eso no podemos controlar bien los reflejos, por mucho que lo intentemos.

En sus experimentos con gatos, Sherrington descubrió que las neuronas motoras reciben, respondiendo a ellas de manera selectiva, una de dos señales muy diferentes: *señales excitativas* y *señales inhibitorias*. Las señales excitativas desencadenan la actividad de las neuronas motoras que originan la extensión de un miembro, por ejemplo, en tanto que las señales inhibitorias activan el movimiento contrario, es decir, el de relajación. Así pues, un simple reflejo rotuliano requiere dos órdenes simultáneas y opuestas: hay que excitar los músculos que extienden la rodilla al mismo tiempo que se inhiben los que la flexionan.

Ese sorprendente descubrimiento llevó a Sherrington a formular un principio aplicable no solo a los reflejos, sino también a la lógica organizativa del cerebro en su conjunto. En sentido amplio, la tarea de cada circuito del

sistema nervioso consiste en reunir toda la información excitativa e inhibitoria que recibe y determinar la conveniencia de transmitir esa información. Sherrington llamó a ese principio *acción integradora del sistema nervioso*.<sup>1</sup>

Sherrington demostró por primera vez que es posible comprender los circuitos neuronales complejos examinando otros más sencillos, y ese principio se utiliza hoy ampliamente en el campo de la neurociencia. En ese sentido, Sherrington explicó los obstáculos a los que nos enfrentamos hoy en día, a la par que estableció la forma de superarlos. En 1932, él y Edgar Adrian, a quien mencionamos en el capítulo 1, compartieron el Premio Nobel de Fisiología o Medicina por sus descubrimientos sobre cómo las neuronas orquestan su actividad.

#### LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

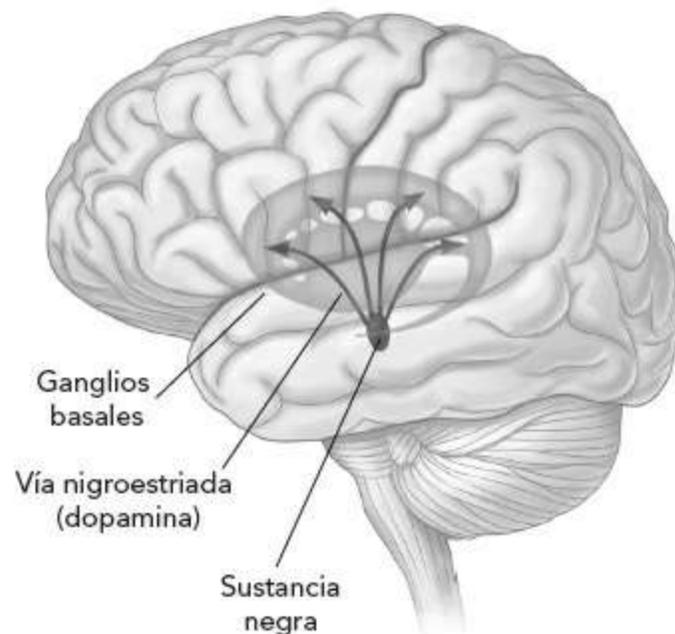
En Estados Unidos, aproximadamente un millón de personas padecen párkinson.\* Todos los años se detectan sesenta mil nuevos casos, sin contar aquellos que los médicos pasan por alto sin diagnosticar. En el mundo, entre siete y diez millones de personas padecen este trastorno, que habitualmente se manifiesta hacia los sesenta años de edad.

El párkinson lo describió por primera vez, en 1817, el médico británico James Parkinson en *Un ensayo sobre la parálisis agitante*.<sup>2</sup> Parkinson describió los casos de seis pacientes, cada uno de los cuales presentaba tres características comunes: temblores durante el descanso, posturas anómalas, y lentitud y escasez de movimientos (*bradiquinesia*). Con el paso del tiempo, los síntomas de los pacientes empeoraban.

Hasta un siglo después no se publicó nada más acerca de esta enfermedad. En 1912, Friedrich Heinrich Lewy describió las inclusiones, o sustancias proteicas, almacenadas en las neuronas de personas que habían muerto con párkinson. En 1919, el uzbeko Konstantin Tretiakoff, estudiante de Medicina en París, describió la sustancia negra, una parte del cerebro que a su entender influía en la enfermedad de Parkinson (figura 7.1).

La sustancia negra se muestra como una franja oscura a cada lado del mesencéfalo; toma su color de un compuesto denominado *neuromelanina*, que por lo que sabemos se deriva de la dopamina. Lo que descubrió Tretiakoff durante la autopsia del cerebro de un enfermo de párkinson era un pigmento oxidado, lo que indicaba una pérdida de células. Tretiakoff también observó las inclusiones que había descrito Lewy, a las que llamó en su honor *cuerpos de Lewy*, que son un sello distintivo del párkinson.

Otros cuarenta años hubieron de pasar hasta que Arvid Carlsson descubrió dopamina —concretamente, bajas concentraciones de dopamina— en el cerebro de enfermos de párkinson. Carlsson mostró interés por tres neurotransmisores: la noradrenalina, la serotonina y la dopamina; quería saber cuál de ellos tenía que ver con el párkinson inducido por medicamentos. Se había observado que la reserpina, un fármaco que se usaba para tratar la tensión alta, causaba síntomas de párkinson tanto en personas como en animales. Nadie sabía cómo actuaba la reserpina, pero los primeros investigadores descubrieron que disminuía la cantidad de serotonina.



**Figura 7.1.** Regiones del cerebro afectadas por el párkinson. La dopamina que se genera en la sustancia negra llega, por la vía nigroestriada, hasta los ganglios basales.

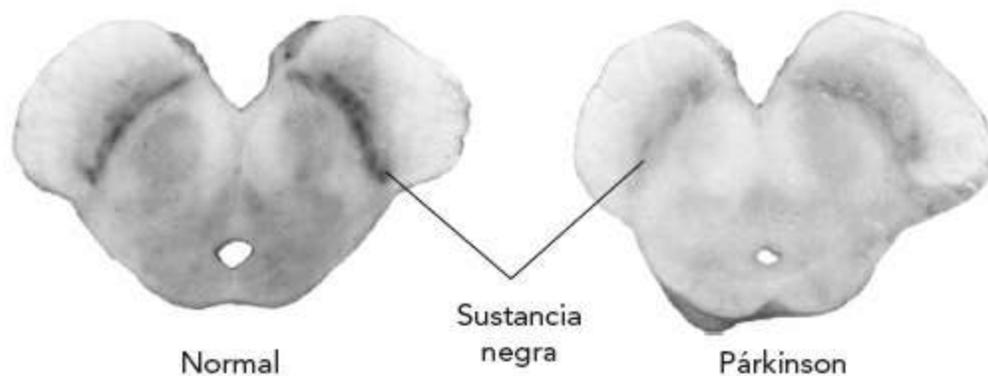
Carlsson se preguntó si la reserpina también reducía la dopamina. Probó el fármaco con conejos y comprobó que los volvía apáticos; les colgaban las orejas y no se podían mover. En un intento de contrarrestar esos efectos, les inyectó el precursor químico de la serotonina. No sucedió nada. Entonces les administró el precursor de la dopamina, la L-dopa, y, mira por dónde, los animales espabilaron. Carlsson se dio cuenta de la importancia de su hallazgo y, en 1958, sugirió que la dopamina estaba relacionada con la enfermedad de Parkinson.<sup>3</sup>

Otros estudios de Carlsson muestran que la dopamina es fundamental para la regulación de la motilidad muscular.<sup>4</sup> Como vimos en el capítulo 4, los fármacos antipsicóticos que se utilizan para tratar la esquizofrenia reducen la cantidad de dopamina presente en el cerebro, lo que da lugar a esos extraños movimientos musculares que caracterizan el párkinson. Carlsson también descubrió que los primeros síntomas de esta enfermedad se deben a la muerte de las neuronas que producen dopamina en la sustancia negra, si bien entonces aún no sabía cuál era la causa de la muerte celular (figura 7.2).<sup>5</sup> Hoy en día sabemos que esas neuronas mueren por culpa de un defecto en el plegamiento de proteínas: los cuerpos de Lewy que hay en las neuronas dopaminérgicas son grumos de proteínas mal plegadas que, al parecer, producen la muerte celular. A medida que empeora la enfermedad, otras áreas del cerebro, aparte de la sustancia negra, intervienen en la degeneración.

El austríaco Oleh Hornykiewicz descubrió a través de las autopsias que los cerebros de los enfermos de párkinson apenas tenían dopamina (figura 7.2).<sup>6</sup> En 1967, George Cotzias, del Laboratorio Nacional de Brookhaven, en Nueva York, administró L-dopa a los pacientes con el fin de reemplazar la dopamina faltante.<sup>7</sup> En un principio, la L-dopa se consideró una curación, pero, tras un idilio que duró varios años, cayó en desgracia porque solo era eficaz mientras hubiera células productoras de dopamina en la sustancia negra. Resultó que, a medida que morían más células, los efectos beneficiosos del fármaco desaparecían bruscamente, y los pacientes presentaban movimientos involuntarios, denominados *disquinesias*. Evidentemente, era necesario un tratamiento alternativo.

Una posible opción era la cirugía. Los primeros tratamientos quirúrgicos efectivos contra el párkinson los utilizaron —ciento cincuenta años después de que James Parkinson describiera la enfermedad— unos neurocirujanos que querían evitar los temblores excesivos y la escasa motilidad de sus pacientes. Los cirujanos identificaron, a base de ensayos y errores, regiones específicas de los circuitos neuronales de los ganglios basales y del tálamo que causaban los temblores, y aliviaron los síntomas de los pacientes destruyendo esas regiones.

Durante las décadas de 1970 y 1980 se hicieron grandes progresos en la comprensión de la anatomía y fisiología del aparato locomotor, gracias sobre todo a las investigaciones de Mahlon DeLong, quien entonces trabajaba en la Universidad Johns Hopkins y ahora presta sus servicios en la Universidad Emory. DeLong descubrió que un área concreta de los ganglios basales, el núcleo subtalámico, contiene también numerosas neuronas dopaminérgicas y desempeña un papel esencial en el control de la motilidad.<sup>8</sup>



**Figura 7.2.** Los enfermos de párkinson pierden células dopaminérgicas (representadas como manchas oscuras) presentes en la sustancia negra.

Mientras DeLong investigaba el núcleo subtalámico, un nuevo fármaco, distribuido como heroína sintética, apareció en el mercado. Ese medicamento estaba contaminado con 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP), una sustancia que causa los temblores, la lentitud de movimientos y la rigidez muscular característicos del párkinson. Tras la muerte de algunos jóvenes que habían tomado ese fármaco, las autopsias revelaron que la MPTP había

destruido el núcleo subtalámico, y junto con él las neuronas que producen dopamina. Los daños fueron irreversibles en los supervivientes, pero estos respondieron positivamente a la L-dopa.

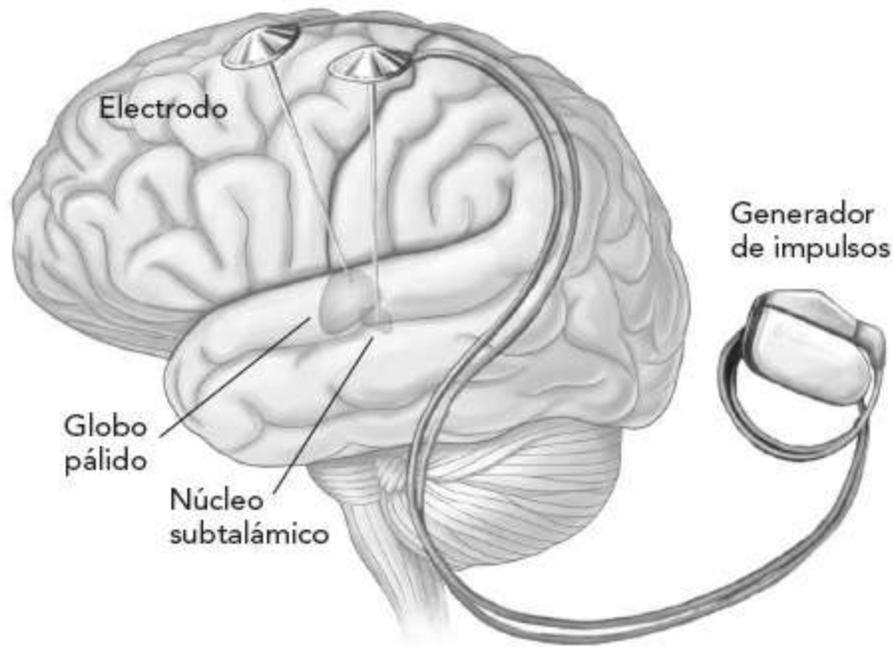
Los científicos usaron entonces la MPTP para crear un modelo simio de la enfermedad de Parkinson. Esperaban descubrir que la destrucción de las células productoras de dopamina causaba la hipoactividad del núcleo subtalámico que origina los síntomas del párkinson. Pero DeLong, cuando empezó a registrar las señales eléctricas que emitían las neuronas del núcleo subtalámico de los monos, descubrió algo muy diferente: las neuronas estaban extrañamente activas. Para su sorpresa, los síntomas del párkinson no los causaba la poca actividad de esas neuronas, sino su aumento anómalo.

Para comprobar si esa actividad anormal era la causante de los temblores y la rigidez, DeLong destruyó el núcleo subtalámico de un lado del cerebro, deteniendo así la actividad anormal. En 1990 publicó el sorprendente resultado: al dañar el núcleo subtalámico de un lado del cerebro de un mono con párkinson desaparecían los temblores y la rigidez muscular del otro lado del cuerpo.<sup>9</sup>

El descubrimiento de DeLong llevó a Alim-Louis Benabid —neurocirujano de la Universidad Joseph Fourier de Grenoble— a proponer el uso de la estimulación cerebral profunda para tratar el párkinson. A fin de producir una estimulación cerebral profunda, como hemos visto, hay que implantar electrodos en el cerebro, así como un dispositivo con batería en otra zona del cuerpo. El dispositivo envía impulsos eléctricos de alta frecuencia a un circuito neuronal, en este caso al núcleo subtalámico. Básicamente, los impulsos desactivan el circuito, de manera semejante a lo que sucedía con el daño infligido al núcleo subtalámico de los simios, evitando así que la actividad anormal interfiera en el control de los movimientos (figura 7.3). El tratamiento es reversible y ajustable.

En la década de 1990, la estimulación cerebral profunda había sustituido prácticamente a todas las intervenciones quirúrgicas para el tratamiento del párkinson. Pero esa estimulación no funciona en todos los casos y no es una curación, pues solo sirve para tratar los síntomas de la enfermedad. Si la

batería que envía los impulsos eléctricos deja de funcionar o si los cables se desconectan, lo cual ocurre muy pocas veces, el tratamiento pierde su utilidad casi de inmediato.



**Figura 7.3.** Estimulación cerebral profunda.

La estimulación cerebral profunda también se ha usado con éxito para tratar trastornos psiquiátricos como la depresión. En lugar de estimular el circuito motor para aliviar los síntomas de los trastornos del movimiento, los impulsos eléctricos estimulan el sistema de recompensa cerebral para aliviar los síntomas de la depresión. Así pues, la estimulación cerebral profunda tal vez resulte útil para reparar ciertos circuitos neuronales, más que un tratamiento de enfermedades específicas.

#### LA ENFERMEDAD DE HUNTINGTON

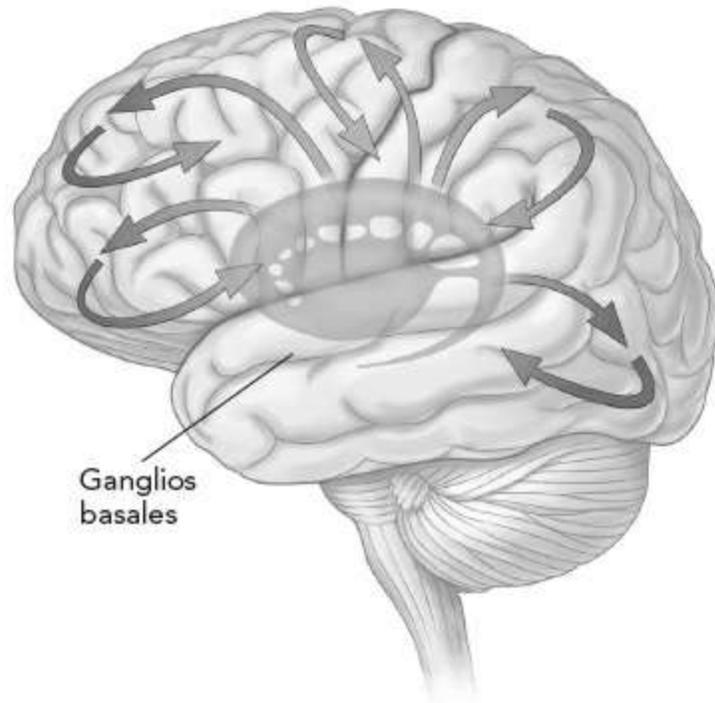
En Estados Unidos, aproximadamente treinta mil personas padecen la enfermedad de Huntington, un trastorno que afecta a ambos sexos por igual.\* La edad de aparición de esta enfermedad varía considerablemente, pero la

media se sitúa en los cuarenta años. La dolencia fue descrita en 1872 por George Huntington, un médico de la Universidad de Columbia que observó la naturaleza hereditaria, los movimientos involuntarios y los cambios en la personalidad y en la función cognitiva que caracterizan este trastorno. Su descripción fue tan clara y precisa que otros médicos pudieron diagnosticar en seguida el padecimiento, bautizándolo con su nombre.

A diferencia del párkinson, que al principio está claramente localizado, la enfermedad de Huntington se extiende más deprisa y ocasiona daños motores y cognitivos, entre los que se encuentran los trastornos del sueño y la demencia. Afecta en primer lugar a los ganglios basales, pero también daña la corteza cerebral, el hipocampo, el hipotálamo, el tálamo y, en ocasiones, el cerebelo (figura 7.4).

Se tardó mucho tiempo en combatir la corea de Huntington, pero, en 1968, un prestigioso psicoanalista —Milton Wexler, cuya mujer había contraído la enfermedad— fundó la Hereditary Disease Foundation. Wexler tenía dos objetivos *in mente*: recaudar fondos para realizar investigaciones básicas y organizar grupos de trabajo que se centrasen en la enfermedad de Huntington. Gracias a esa fundación se ha avanzado considerablemente en el conocimiento de esta patología.

Puesto que la corea de Huntington es hereditaria, lo primero que intentó descubrir la fundación fue el gen determinante. En 1983, David Housman y James Gusella usaron una nueva estrategia, denominada *amplificación exónica*, con el fin de ubicar la corea de Huntington en un gen situado en el extremo superior del cromosoma 4; esa unidad funcional recibió el nombre de *gen de la huntingtina* o *gen IT15*.<sup>10</sup>



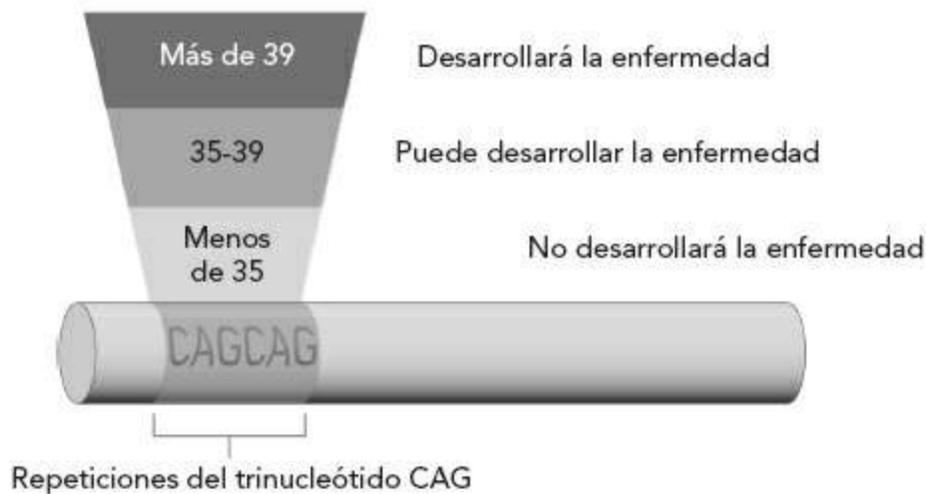
**Figura 7.4.** La enfermedad de Huntington afecta a los ganglios basales poco después de su aparición, y luego se extiende por el córtex.

Diez años más tarde, un grupo colaborativo internacional que se hace llamar Cazadores de Genes, bajo la supervisión de la Hereditary Disease Foundation, logró por fin aislar y secuenciar el gen mutante IT15.<sup>11</sup> Una vez aislado, este se podía insertar en un gusano, una mosca o un ratón para observar el progreso de la enfermedad. Los Cazadores de Genes observaron que una porción del gen IT15 es más grande de lo normal. Esa porción, denominada expansión CAG, es la que origina la enfermedad.

Nuestros genes son básicamente un manual de instrucciones escrito en un alfabeto de cuatro letras: C (citosina), A (adenina), T (timina) y G (guanina). Cada palabra consta de tres letras. La palabra CAG codifica el aminoácido glutamina, que se inserta en una proteína cuando esta está siendo sintetizada. En el mal de Huntington, un segmento del gen mutante repite la palabra CAG una y otra vez, produciendo la inserción de demasiada glutamina. Esa secuencia ampliada de glutaminas hace que la proteína se agrume dentro de la neurona, matando la célula. Todos tenemos múltiples

repeticiones CAG en esa porción del gen IT15, pero las personas que heredan una versión mutada de ese gen y, por consiguiente, tienen más de treinta y nueve CAG, contraen la enfermedad de Huntington (figura 7.5).

Poco después se descubrieron otras diez enfermedades con esa expansión CAG, entre las que se encontraban el síndrome X frágil, diversas formas de ataxia espinocerebelosa, y la distrofia miotónica. Todos esos trastornos afectan al sistema nervioso, implican un plegamiento defectuoso de proteínas y causan la muerte celular.

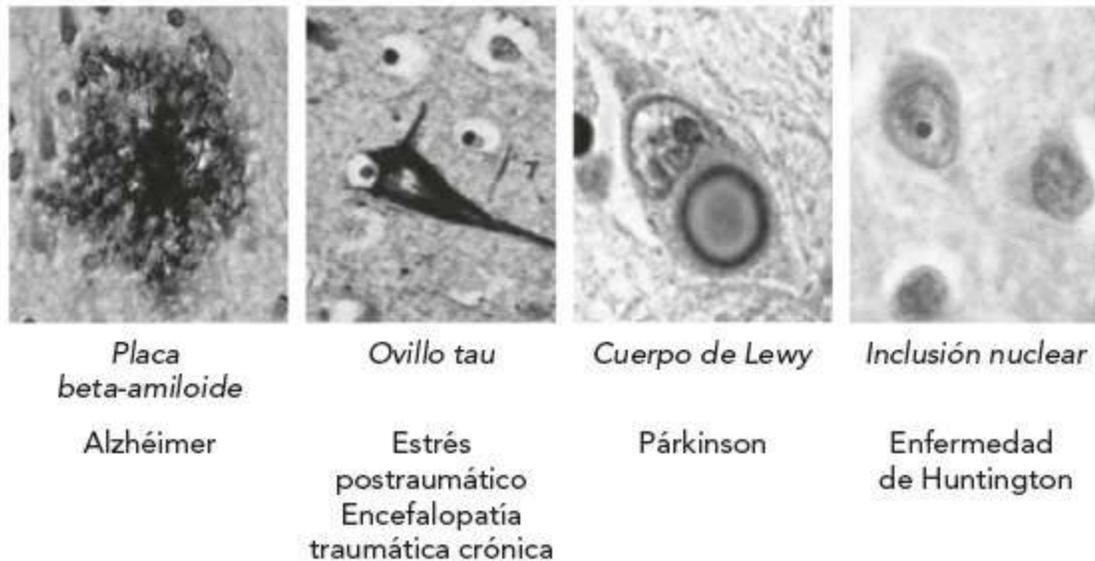


**Figura 7.5.** Las cadenas largas de CAG en una proteína hacen que esta se agrume dentro de la célula, volviéndose tóxica. El riesgo de padecer la enfermedad de Huntington aumenta en función del número de repeticiones CAG.

#### ENFERMEDADES RELACIONADAS CON EL PLEGAMIENTO DE PROTEÍNAS

Hoy en día sabemos que la principal causa molecular de las enfermedades de Parkinson y Huntington se asemeja a la de otros trastornos neurodegenerativos: la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, el alzhéimer, la DFT, la encefalopatía traumática crónica (esa degeneración cerebral progresiva que se observa en aquellas personas que han recibido muchos golpes en la cabeza), y la variante genética de la esclerosis lateral amiotrófica

(ELA). Todas esas enfermedades se deben al plegamiento anómalo de proteínas, las cuales forman grumos en el cerebro, se vuelven tóxicas y terminan matando neuronas (figura 7.6).

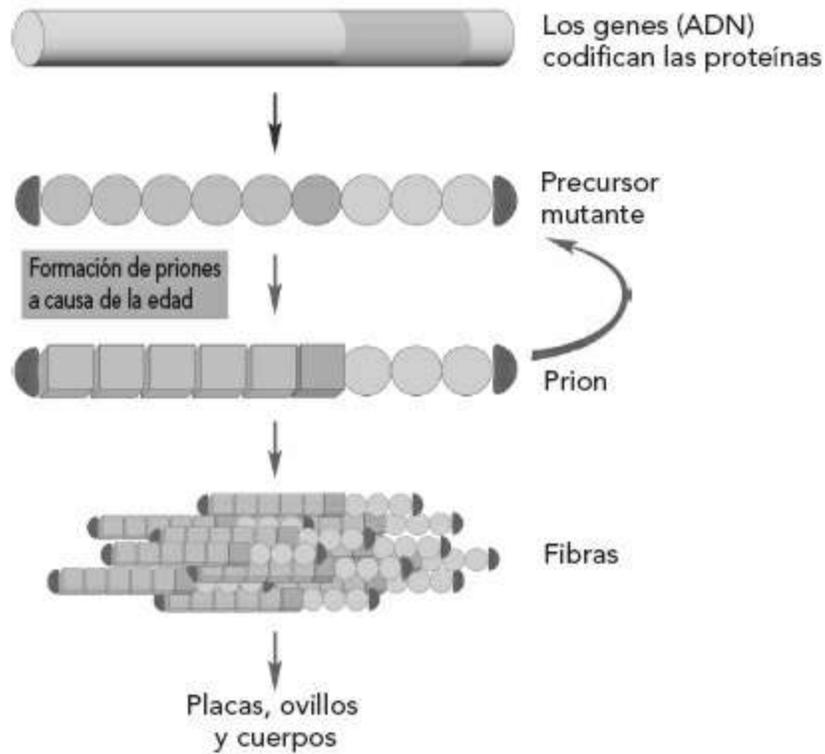


**Figura 7.6.** Las proteínas plegadas de forma anómala forman grumos en el cerebro, que a su vez producen trastornos neurodegenerativos.

En 1982, Stanley Prusiner, de la Universidad de California en San Francisco, anunció un sorprendente descubrimiento: una proteína infecciosa y mal plegada interviene en la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, que es un trastorno cerebral degenerativo muy poco frecuente.<sup>12</sup> Prusiner llamó *prion* a esa proteína.

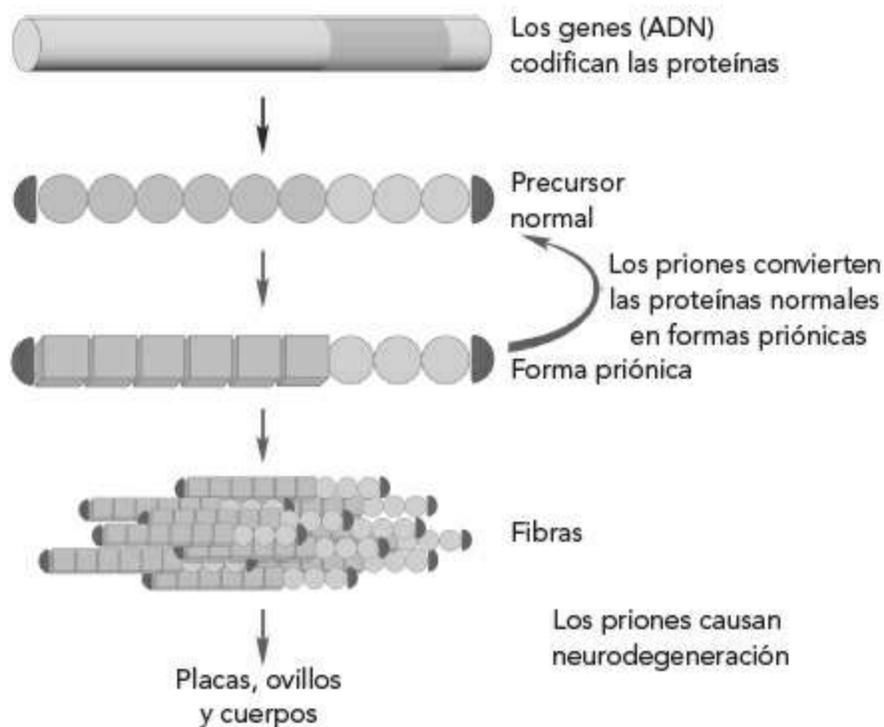
Los priones se forman cuando las proteínas precursoras normales se pliegan defectuosamente. Con su estructura habitual, las proteínas precursoras intervienen en las funciones de las células sanas y se encuentran en todo el cerebro. Las neuronas, al igual que otras células, tienen mecanismos internos que supervisan la forma de las proteínas. Por lo general, esos mecanismos compensan las mutaciones o las lesiones celulares, pero, a medida que envejecemos, esas estructuras se debilitan y resultan menos eficaces a la hora de impedir los cambios de forma. Cuando eso ocurre, un gen mutante o una lesión celular pueden hacer que las proteínas precursoras

normales se pliegan defectuosamente y dan lugar a una letal estructura priónica. Los priones forman grumos insolubles en el interior de la neurona, alterando su función y finalmente matándola (figura 7.7).



**Figura 7.7.** Formación de priones a causa de la edad. Las proteínas precursoras mutantes pueden provocar que las proteínas normales cambien de forma.

Lo insólito —y lo peligroso— de los priones es su capacidad de propagación. Dicho de otro modo, los priones no necesitan genes para replicarse. Por consiguiente, esas proteínas mal plegadas son esencialmente infecciosas. Pueden desprenderse de las neuronas afectadas y ser acogidas por células próximas, donde fuerzan el plegamiento defectuoso de las proteínas precursoras normales, convirtiéndose en priones y eliminando las células (figura 7.8).



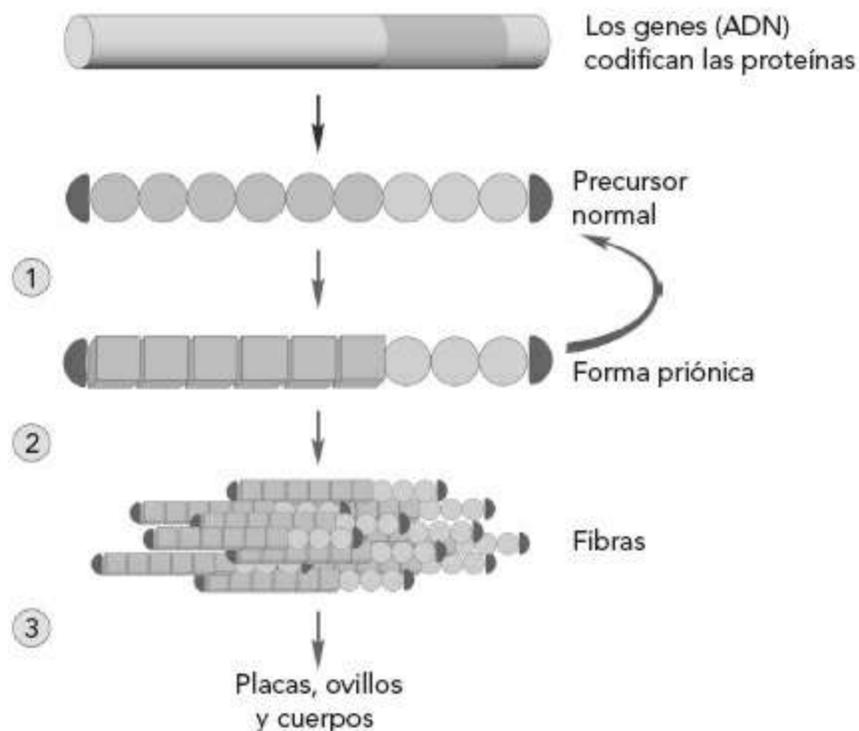
**Figura 7.8.** El plegamiento anómalo convierte las proteínas precursoras normales en priones, que posteriormente forman grumos tóxicos en el cerebro.

Los nuevos conocimientos acerca de los priones abrieron nuevas posibilidades a la investigación para evitar o revertir el plegamiento anómalo de proteínas. Actualmente no hay ningún fármaco para desacelerar la degeneración cerebral, pero la formación de priones presenta tres puntos en los que se podría intervenir: 1) el punto en que una proteína precursora normal se pliega formando un prion; 2) el punto en que el prion forma fibras; y 3) el punto en que se forman placas, ovillos y cuerpos (figura 7.9).

Las sorprendentes observaciones de Prusiner acerca de los priones — que se pueden reproducir, infectando otras células aun sin contener ADN— fueron acogidas con bastantes reservas por parte de la comunidad científica. Pero, en 1997, quince años después del descubrimiento de esas proteínas autorreplicadoras, Prusiner fue galardonado con el Premio Nobel de Fisiología o Medicina. En 2014 escribió un libro sobre sus vivencias durante aquellos años:

Escribí este libro porque temía que ni los historiadores de la ciencia ni los periodistas supieran exponer con exactitud mis investigaciones. Este es un relato en primera persona de las ideas, los experimentos y los sucesos que condujeron a la identificación de las proteínas infecciosas o priones, como las denominé yo. He intentado describir lo que retrospectivamente parece un intrépido plan para definir la composición del agente que causa la «tembladera», una enfermedad ovina cuya etiología era entonces un misterio. En muchas ocasiones temí que mi propia información me condujera a un callejón sin salida. Pese a mi verdadero interés por el problema, me preocupaba el miedo al fracaso; mi ansiedad era evidente en todo momento. ¿Era irresoluble el problema? Junto con los pequeños éxitos surgían también una legión de detractores que cuestionaban tanto la seriedad de mis investigaciones como mi aptitud científica; lo cierto es que en ocasiones solo perseveraba gracias al entusiasmo y la ingenuidad.

El escepticismo e incluso la hostilidad de muchos científicos reflejaban la resistencia a cambiar de enfoque. Los priones les parecían una anomalía: se reproducen e infectan otros agentes, pero no contienen material genético —ni ADN ni ARN—; son, por tanto, una transición negativa para nuestra comprensión de la biología. Las consecuencias del descubrimiento de los priones son cada vez más trascendentales. Su papel causativo en el alzhéimer y el párkinson tiene importantes implicaciones para el diagnóstico y tratamiento de esas enfermedades tan comunes como irremediablemente fatales.<sup>13</sup>



**Figura 7.9.** Tres puntos de posible intervención para evitar o invertir el plegamiento defectuoso de proteínas.

#### ESTUDIOS GENÉTICOS DE LOS TRASTORNOS RELACIONADOS CON EL PLEGAMIENTO DE PROTEÍNAS

La *Drosophila* o mosca del vinagre es el modelo animal invertebrado por excelencia. Fue utilizada la primera vez como organismo experimental por Thomas Hunt Morgan, en la Universidad de Columbia, para estudiar la función básica de los cromosomas en la herencia. Posteriormente, Seymour Benzer se centró en los genes que intervienen en el comportamiento. Benzer descubrió que los genes colaboran en complejas redes denominadas vías génicas.

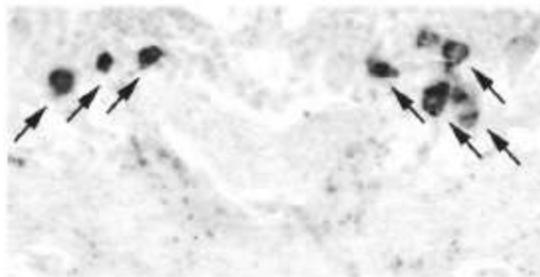
En el caso de muchas enfermedades, las moscas del vinagre y las personas comparten no solo genes, sino también vías génicas enteras. Los científicos utilizan esas características compartidas, que se han conservado a lo largo de la evolución, para comprender mejor las enfermedades humanas, incluidos los trastornos neurológicos. Una de las ventajas de utilizar moscas es que así se acelera el proceso de investigación. Una enfermedad como el párkinson tarda varias décadas en manifestarse en los seres humanos, pero solo unos días o semanas en el caso de las moscas. Un gen clave que sufre una mutación en la enfermedad de Parkinson, la alfa-sinucleína (SNCA, por sus siglas en inglés), fue identificado por primera vez en la mosca del vinagre (figura 7.10).

El párkinson normalmente se manifiesta de manera espontánea, por razones aún desconocidas, pero hay varios factores que desempeñan una función en la enfermedad, entre los que se encuentran los genes del propio paciente (se cree que ciertas variantes génicas aumentan el riesgo de padecer párkinson) y la exposición a determinadas toxinas. En las raras variantes heredadas, el gen SNCA sufre una mutación, lo que origina un exceso de alfa-sinucleína en el cerebro, un plegamiento defectuoso de esa proteína o ambas cosas. Puesto que todos los pacientes de párkinson, incluso aquellos que no heredaron la enfermedad, tienen una o las dos anomalías proteicas en el cerebro, los científicos llegaron a la conclusión de que el gen mutado podría revelar algunos aspectos generales de esta patología.

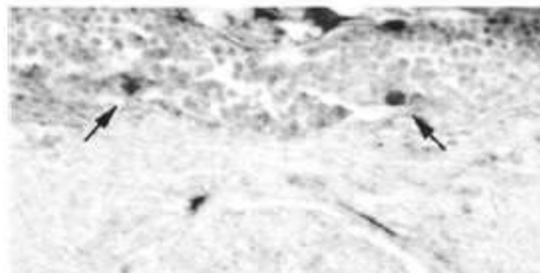
Resulta que la proteína que produce el gen mutado es el componente principal de los cuerpos de Lewy, los cuales constituyen los grumos tóxicos que se forman en las neuronas cuando la proteína alfa-sinucleína se pliega de forma indebida.

Los investigadores injertaron el gen mutado SNCA en las neuronas dopaminérgicas de la *Drosophila*; sabían que la dopamina es esencial para el correcto funcionamiento de los músculos y que la insuficiencia de ese neurotransmisor originaba los temblores y las dificultades motrices características del párkinson. Los científicos descubrieron que, al injertar el gen mutado, habían puesto en peligro el funcionamiento de las neuronas productoras de dopamina. Los efectos en el comportamiento de las moscas fueron sorprendentemente similares a los que se observan en los enfermos de párkinson.<sup>14</sup>

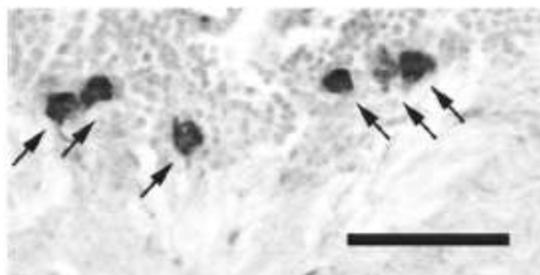
Número normal  
de neuronas  
dopaminérgicas



Neuronas  
dopaminérgicas  
empobrecidas  
por alfa-sinucleína



Prevención de la  
pérdida de neuronas  
dopaminérgicas  
con Hsp70



**Figura 7.10.** Cerebro de la mosca del vinagre con alfa-sinucleína normal (*arriba*); con alfa-sinucleína producida por un gen mutado (*centro*); y proteína mutante en presencia de la proteína auxiliar Hsp70, que facilita el plegamiento normal (*abajo*). Las neuronas productoras de dopamina están indicadas por flechas.

Las moscas, al igual que las personas, han conservado vías moleculares —denominadas *vías chaperonas moleculares*— que sirven a las proteínas para adoptar su forma normal e incluso para corregir el plegamiento defectuoso. Al ayudar a las proteínas a plegarse correctamente, las vías chaperonas impiden la formación de grumos. Los científicos se preguntaron qué ocurriría si suministraban a las moscas más proteínas auxiliares. Quizá la presencia de estas facilitara el plegamiento normal de la alfa-sinucleína y la producción saludable de neuronas dopaminérgicas.

Al añadir proteínas auxiliares, las neuronas productoras de dopamina ya no estaban en peligro. Asimismo, se demostró que las proteínas chaperonas tenían un impacto en las enfermedades motrices: las moscas con el gen mutado SNCA no podían trepar correctamente, pero cuando las moscas con esta misma mutación sobreexpresaban proteínas chaperonas, conseguían trepar con normalidad. Esta técnica también funciona en modelos de moscas del vinagre con otras enfermedades neurodegenerativas, muchas actualmente, así como en modelos de ratones con alguna enfermedad neurodegenerativa, lo cual demuestra una vez más la utilidad de los modelos animales en el estudio de las enfermedades humanas.

#### MIRAR AL FUTURO

El párkinson, el Huntington, el alzhéimer, la DFT, la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y la encefalopatía traumática crónica producen efectos muy diversos en el pensamiento y la conducta, en la memoria y las emociones. Pero ahora sabemos que esos y otros trastornos neurodegenerativos comparten un mecanismo molecular subyacente: la incapacidad de las proteínas para plegarse adecuadamente, lo que origina la muerte celular.

También sabemos que la función de cualquier proteína está determinada por su forma única, una forma que se adopta mediante un proceso de plegamiento extraordinariamente complejo. Así pues, los síntomas radicalmente distintos a que dan lugar las alteraciones en el plegamiento de proteínas son atribuibles a cambios en la forma de ciertas proteínas responsables de determinadas funciones cerebrales. Como hemos visto, la muerte de neuronas productoras de dopamina —causada por un defectuoso plegamiento de proteínas— origina la enfermedad de Parkinson. Un gen mutante que requiere demasiadas glutaminas durante la síntesis proteica da como resultado un anómalo plegamiento de proteínas, que se acumulan en el cerebro y causan la enfermedad de Huntington, así como otros trastornos del sistema nervioso. Las proteínas autorreplicadoras y mal plegadas, conocidas como priones, que son las causantes de las estructuras tóxicas que se observan en la enfermedad de CreutzfeldtJakob y otras patologías semejantes, actúan incluso como agentes infecciosos.

En la actualidad no hay fármacos que desaceleren la degeneración del cerebro, si bien la estimulación cerebral profunda templar los circuitos neuronales causantes de los movimientos sin control, aliviando así el sufrimiento de los enfermos de párkinson. Las investigaciones sobre trastornos neurológicos incluyen ahora estudios genéticos y moleculares, lo que proporciona a los científicos nuevos medios para evitar o invertir el plegamiento anómalo de proteínas. Como hemos visto, los estudios genéticos con modelos animales empiezan a dar su fruto.

**La interacción de las emociones conscientes e inconscientes: la ansiedad, el estrés postraumático y la indecisión**

Cuando hacemos la compra en un supermercado o charlamos con desconocidos en una fiesta, confiamos de manera inconsciente en las emociones para manejar cada situación. Las emociones son estados de disposición que surgen en el cerebro como respuesta al entorno; nos dan información básica acerca del mundo y preparan el terreno para nuestras acciones y decisiones. En el capítulo 3 consideramos las emociones en el contexto del ánimo, con el significado de temperamento individual; concretamente, consideramos qué tiene que decir la biología de los trastornos del ánimo acerca del sentido de identidad. En este capítulo examinaremos la naturaleza de las emociones —sus elementos conscientes e inconscientes— y el papel protagonista que desempeñan en otros aspectos de la vida.

El cerebro utiliza un sistema de acercamiento-evitación que nos impulsa a buscar emociones agradables y a esquivar sensaciones dolorosas. En este capítulo veremos qué nos han enseñado los estudios sobre animales acerca de cómo controlar el miedo, y echaremos un vistazo a la naturaleza de los trastornos de ansiedad, concretamente al trastorno de estrés postraumático, que es una reacción de miedo exagerado. Mediante el estudio de esas alteraciones, los científicos están averiguando dónde se localizan esas emociones y cómo manejan el comportamiento. Conoceremos los nuevos usos de la farmacología y la psicoterapia para tratar los trastornos de ansiedad.

Puesto que las emociones influyen poderosamente en cualquier decisión que adoptemos, desde la más sencilla hasta la más compleja, este capítulo aborda importantes aspectos biológicos relativos a la toma de decisiones, incluidas las decisiones morales. Veremos cómo las lesiones en las zonas del cerebro que regulan la emotividad atenúan las emociones y afectan negativamente a la toma de decisiones, y veremos también cómo la falta de determinadas sustancias en las regiones del cerebro que controlan los procesos emocionales y la toma de decisiones morales llegan a generar comportamientos psicopáticos.

#### LA BIOLOGÍA DE LAS EMOCIONES

La primera persona que tuvo en cuenta la biología de las emociones fue Charles Darwin. Durante sus indagaciones sobre la evolución, Darwin comprendió que las emociones son estados mentales que comparten todas las personas en todas las culturas. Darwin sentía especial interés por los niños, pues creía que estos expresan las emociones de manera más pura e intensa. Dado que los niños rara vez son capaces reprimir sus sentimientos o de fingir un afecto, a él le parecían idóneos para estudiar la importancia de las emociones (figura 8.1). En *La expresión de las emociones en el hombre y en los animales* (1872), Darwin también realizó el primer estudio comparativo de las emociones en diferentes especies. Demostró que ciertos aspectos inconscientes de la emotividad están presentes tanto en los animales como en el hombre, y observó que esas facetas inconscientes se han conservado extraordinariamente bien a lo largo de la evolución.



Tristeza



Felicidad

**Figura 8.1.** Darwin estudió la emotividad de los niños porque estos muestran las emociones en su forma más pura.

Todos estamos familiarizados con emociones tales como el miedo, la alegría, la envidia, la ira y el entusiasmo. Hasta cierto punto, esas emociones son automáticas: los sistemas cerebrales que las reflejan actúan sin que nos percatemos de ellas. Al mismo tiempo, experimentamos sentimientos de los que somos plenamente conscientes, de modo que podemos expresar si estamos asustados o mohínos o malhumorados, o sorprendidos o contentos. El estudio de las emociones y los estados de ánimo ayuda a discernir los imprecisos límites entre los procesos mentales conscientes e inconscientes, mostrando la forma en que interaccionan constantemente esos tipos de cognición en apariencia tan dispares. Vimos la demarcación entre los procesos cerebrales conscientes e inconscientes cuando analizamos la creatividad, en el capítulo 6, y volveremos a tocar esa cuestión cuando hablemos de la conciencia en el capítulo 11.

Todas las emociones tienen dos componentes. El primero comienza de manera inconsciente y se manifiesta como una expresión externa; el segundo es una expresión interna y subjetiva. El gran psicólogo estadounidense

William James describió esos dos componentes en 1884, en un ensayo titulado *¿Qué es una emoción?* James era muy perspicaz: el cerebro se comunica con el cuerpo, pero, lo que es igualmente importante, el cuerpo también se comunica con el cerebro.

James decía que la experiencia consciente de las emociones tiene lugar «después» de la reacción fisiológica del cuerpo, es decir, después de que el cerebro responda al cuerpo. Él argumentaba que, cuando nos enfrentamos a una situación potencialmente peligrosa, como por ejemplo un oso en el camino, no evaluamos el peligro de modo consciente y luego sentimos miedo, sino que reaccionamos de manera instintiva e inconsciente a la presencia del oso huyendo de él, y luego experimentamos miedo. Dicho de otro modo, primero procesamos la emoción de abajo arriba —con un estímulo sensorial que nos acelera el pulso y la respiración, provocando la huida— y luego de arriba abajo, usando la cognición para explicar los cambios fisiológicos que han tenido lugar en el cuerpo. James señaló que «sin los estados fisiológicos que siguen a la percepción, esta sería meramente cognitiva, esto es, tenue, desvaída, desprovista de calor emocional».<sup>1</sup>

El segundo componente de la emoción es su conocimiento subjetivo e interno, es decir, la percepción consciente de cómo nos sentimos. En este libro seguimos el ejemplo de António Damásio, director del Brain and Creativity Institute de la Universidad del Sur de California, por lo que circunscribimos la palabra *emoción* al componente conductual, inconsciente y observable, y usamos *sentimiento* para referirnos a la experiencia subjetiva de la emoción.

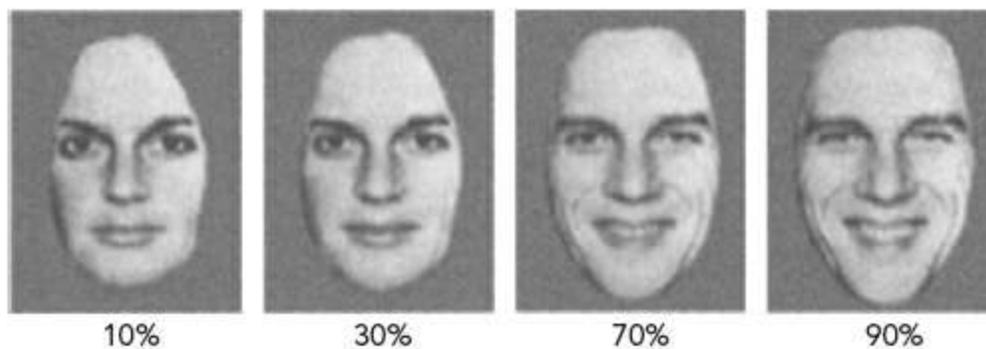
## ANATOMÍA DE LAS EMOCIONES

Las emociones se clasifican a lo largo de dos ejes: el de la *valencia* y el de la *intensidad*. La valencia tiene que ver con la naturaleza de la emoción, con lo bien o mal que algo nos hace sentir en un espectro que va desde la evitación hasta el acercamiento (figura 8.2). La intensidad hace referencia a la fuerza de la emoción, al grado de excitación que provoca (figura 8.3). De hecho, podemos esquematizar casi todas las emociones basándonos en esos dos ejes.

Tal esquema no capta la esencia completa de una emoción concreta, pero la presenta de una forma que resulta útil cuando se comparan las expresiones faciales con los sistemas cerebrales que las producen.

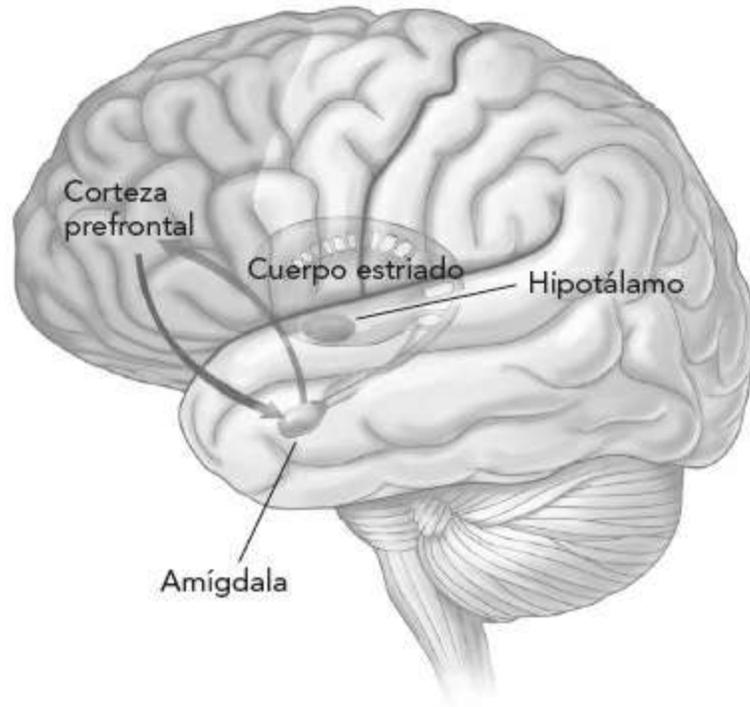


**Figura 8.2.** Valencia de las emociones, desde la evitación hasta el acercamiento.



**Figura 8.3.** Intensidad del espectro de felicidad.

En las emociones intervienen muchas estructuras cerebrales, pero cuatro de ellas revisten especial importancia: el hipotálamo, que es el ejecutor de las emociones; la amígdala, que las organiza; el cuerpo estriado, que entra en juego cuando creamos hábitos, incluidas las adicciones; y la corteza prefrontal, que evalúa si una respuesta emocional concreta es adecuada para la situación (figura 8.4). La corteza prefrontal interacciona con la amígdala y el cuerpo estriado, y en cierto modo los controla.



**Figura 8.4.** El hipotálamo, la amígdala, el cuerpo estriado y la corteza prefrontal son las principales estructuras cerebrales que intervienen en las emociones.

Decimos que la amígdala «organiza» las emociones porque vincula entre sí los aspectos conscientes e inconscientes de cada experiencia emocional. La amígdala, cuando recibe señales sensoriales procedentes de las áreas que se ocupan de la vista, el oído y el tacto, genera respuestas que se transmiten hacia adelante, principalmente a través del hipotálamo y otras estructuras cerebrales que controlan las respuestas fisiológicas automáticas. Cuando reímos o lloramos —cuando experimentamos cualquier emoción—, es porque esas estructuras cerebrales están respondiendo a la amígdala y siguiendo sus instrucciones. La amígdala también está conectada a la corteza prefrontal, que regula los sentimientos, los aspectos conscientes de las emociones y su influencia en la cognición.

No hace falta decir que es necesario graduar las emociones. Aristóteles argumentaba que la correcta regulación de las emociones era una característica distintiva de la sabiduría. En la *Ética a Nicómaco* escribió:

«Sentir ira es posible en mayor o menor grado. Pero sentirla cuando y en los casos en que, y con respecto a quiénes, y para lo que y como se debe, eso es propio de la virtud».<sup>2</sup>

## EL MIEDO

Como cualquier otra emoción, el miedo tiene un componente consciente y otro inconsciente. Los aspectos físicos de la respuesta emocional a un estímulo peligroso —sudoración, así como aceleración del pulso y de la respiración— son supervisados por el sistema nervioso autónomo, y tienen lugar por debajo del nivel de la conciencia. Como hemos visto, James argumentaba que la respuesta fisiológica al miedo se produce primero y genera un sentimiento consciente. Así pues, sin el cuerpo físico no habría miedo. Esa idea desbrozó el camino para el estudio del miedo.

Los científicos conocen bien los circuitos neuronales del miedo. Comienzan en la amígdala, que organiza todas las emociones y que parece especialmente sensible al temor. Un estímulo alarmante llega a la amígdala, activa una representación de peligro y desencadena la reacción de alerta. Esas reacciones fisiológicas y conductuales son automáticas.

A continuación se encuentra el córtex insular, una pequeña isla de neuronas, enclavada en los lóbulos frontal y parietal, que transforma las emociones corporales en conocimiento consciente. El córtex insular analiza las reacciones fisiológicas, como por ejemplo la intensidad del dolor, y supervisa lo que está ocurriendo en las vísceras y los músculos, comprobando constantemente el pulso y la actividad de las glándulas sudoríparas. El descubrimiento del córtex insular confirmó la teoría, concebida por James, de que la reacción fisiológica al miedo precede a la percepción de ese estado afectivo.

Otra región relacionada con el circuito neuronal del miedo —y de la ira— es una zona del córtex prefrontal conocida como corteza prefrontal ventromedial. Esta estructura también es importante para lo que llamaríamos *emociones morales*: indignación, compasión, pudor y vergüenza.

Por último, otra región de la corteza prefrontal, el córtex prefrontal dorsal, es de hecho el punto en que la mente consciente —la volición o voluntad— determina cómo expresar las emociones.

La reacción al miedo es una *respuesta adaptativa* que nos ayuda a sobrevivir. Se trata de una serie de acciones a veces denominada *reacción de lucha, huida o parálisis*. Esas acciones implican cambios musculoesqueléticos (los músculos faciales «se ponen» una máscara de miedo), cambios de postura (un movimiento brusco, seguido de rigidez), aceleración del pulso y de la respiración, contracción del estómago y de los músculos intestinales, y secreción de hormonas del estrés, como el cortisol. Todos esos cambios se producen al unísono y envían señales al cerebro.

Dos cuestiones relativas al miedo son importantes al respecto. En primer lugar, los sentidos envían señales a la amígdala, que moviliza otras áreas del cerebro; lo sabemos porque las neuroimágenes reflejan con precisión qué está ocurriendo cuando se produce esa reacción primaria. En segundo lugar, los cambios fisiológicos, en consonancia con la corteza insular, nos permiten tomar conciencia de la sensación. Nos asustamos porque el cerebro percibe los cambios que se están produciendo en el cuerpo. Por eso nos disponemos a correr antes de saber por qué corremos.

#### EL CONDICIONAMIENTO CLÁSICO DEL MIEDO

Hasta finales del siglo XIX, las únicas aproximaciones al misterio de la mente humana eran la introspección, las indagaciones filosóficas y las intuiciones de los escritores. Darwin lo cambió todo cuando argumentó que el comportamiento humano proviene de nuestros antepasados animales. Ese argumento hizo germinar la idea de que los animales de laboratorio podían usarse como modelos para el estudio del comportamiento humano.

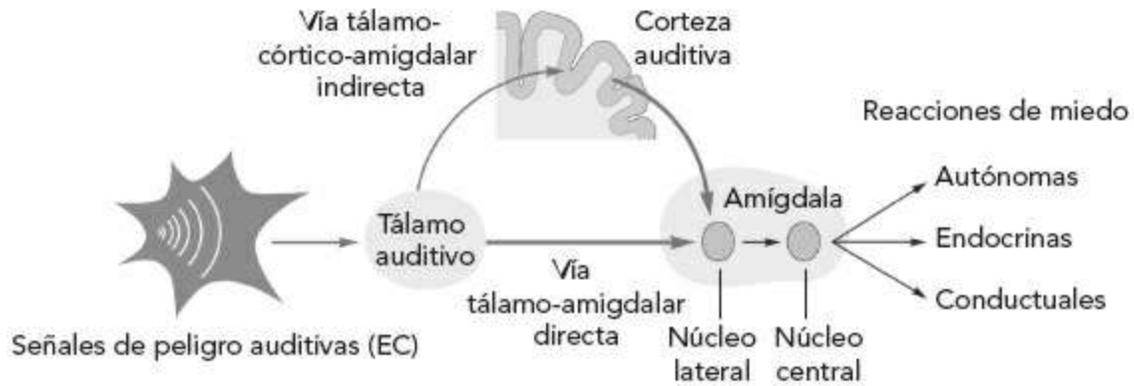
La primera persona que exploró esa idea de manera sistemática fue Ivan Pavlov, galardonado con el Premio Nobel de Fisiología o Medicina en 1904 por sus investigaciones sobre la secreción gástrica. Como vimos en el capítulo 5, Pavlov enseñó a unos perros a relacionar dos estímulos: un estímulo neutro (como el sonido de una campanilla) que anuncia una

recompensa (o castigo) y un estímulo reforzador positivo (o negativo). Esos experimentos mostraron que el cerebro es capaz de reconocer y utilizar un estímulo para prever un suceso (la llegada de la comida) y para generar un comportamiento (la salivación) como respuesta.

Pavlov usó ese descubrimiento no solo para estudiar el refuerzo positivo —la anticipación de algo agradable—, sino también para estudiar el refuerzo negativo, es decir, las consecuencias del miedo. Llegó a esa conclusión emparejando un estímulo neutro (el sonido de una campanilla) con una descarga eléctrica. Evidentemente, si se aplica una descarga eléctrica a los pies de un perro, este muestra un miedo intenso. No sabemos qué siente el can —no hay forma de preguntárselo—, pero podemos observar su comportamiento, su expresión de pavor.

Joseph LeDoux, un neurocientífico de la Universidad de Nueva York, adaptó la estrategia de Pavlov a ratas y ratones.<sup>3</sup> LeDoux metió un animal en una pequeña cámara e hizo sonar un tono. El animal no prestó la menor atención. Luego, en vez de hacer sonar un tono, le aplicó una descarga. En esa ocasión, el animal reaccionó saltando y temblando. Por último, LeDoux hizo sonar el tono justo antes de aplicar una descarga. El animal relacionó en seguida el tono con el calambre, es decir, aprendió que el tono precedía a la descarga. Cada vez que oía el tono, ya fuese al día siguiente, al cabo de dos semanas o al cabo de un año, el animal respondía con la clásica reacción de miedo: se quedaba paralizado en la jaula, y la presión sanguínea y el ritmo cardíaco se disparaban.

La reacción de miedo se debe a la asociación del tono con la descarga. Como hemos visto, toda la información sensorial relacionada con las emociones entra en el cerebro a través de la amígdala. Un sonido, por ejemplo, se dirige primero al tálamo auditivo, desde donde es enviado directamente a la amígdala e indirectamente a la corteza auditiva (figura 8.5). Dicho de otro modo, el sonido llega a la amígdala y produce la reacción de miedo antes de llegar a la corteza auditiva. La vía directa a la amígdala es rápida, pero la información que transporta no es precisa. Por eso nos asusta el petardeo de un coche... hasta que nos damos cuenta de a qué se debe el ruido.



**Figura 8.5.** Diagrama del circuito neuronal del miedo condicionado, iniciado por un estímulo condicionado (EC).

¿Cómo tiene lugar ese aprendizaje en el interior de la amígdala? Uno de los requisitos claves descubiertos por los científicos es que, para crear, almacenar y consolidar una asociación fóbica en el cerebro, el tono y la descarga deben producir un condicionamiento clásico. El condicionamiento clásico se origina cuando el tono y la descarga son percibidos de manera secuencial (la descarga sigue de inmediato al tono) por las mismas células del núcleo lateral, que es el área de transmisión de la amígdala. Cuando eso ocurre, el tono, que al principio no podía activar esas células, se vuelve muy eficaz, haciendo que envíen información al núcleo central de la amígdala. El núcleo central activa las células motoras y entonces provoca la acción — saltos y temblores— en respuesta al sonido.

Puesto que en el miedo intervienen dos áreas de la amígdala, los científicos se han dado cuenta de que las personas pueden desarrollar un miedo patológico de dos maneras distintas. En algunas personas, el núcleo lateral es demasiado sensible, por lo que reaccionan con miedo ante cosas en las que otros ni siquiera se fijan, como el sonido de la gente al pasar o el del vuelo de un pájaro. En el caso de otras personas, el núcleo central es demasiado reactivo, provocando respuestas desproporcionadas.

Las investigaciones sobre la anatomía de las reacciones de miedo — sobre cómo responden los roedores ante una descarga eléctrica— nos permiten comprender mejor la manera en que reaccionan las personas ante los temores. Los circuitos cerebrales del miedo, cuando no funcionan bien,

dan lugar a diversos trastornos de ansiedad. Las neuroimágenes confirman que la amígdala es hiperactiva en aquellas personas que tienen ansiedad, estrés postraumático y otros trastornos relacionados con el miedo.

## TRASTORNOS DE ANSIEDAD

Todos sentimos ansiedad en algunas ocasiones, sobre todo cuando nos enfrentamos a un peligro. Pero si experimentamos un estado crónico de excesiva culpa y preocupación sin razón aparente, entonces es que padecemos un trastorno de ansiedad generalizada. Esos trastornos se suelen dar junto con la depresión. Entre los trastornos de ansiedad relacionados con el miedo se encuentran los ataques de pánico, las fobias (como el miedo a las alturas, a los animales o a hablar en público) y el estrés postraumático. Durante muchos años, los trastornos de ansiedad se consideraron síndromes inconexos, pero, debido a sus semejanzas, los científicos piensan ahora que se trata de una categoría de trastornos relacionados.

Casi un tercio de los estadounidenses presentará síntomas de un trastorno de ansiedad al menos una vez en la vida, lo que convierte esos trastornos en las enfermedades mentales más comunes con diferencia. Por otra parte, los trastornos de ansiedad afectan tanto a los niños como a los adultos.

Tal vez la enfermedad más conocida, de las relacionadas con el miedo, sea el trastorno de estrés postraumático (TEPT), que se presenta después de haber vivido o presenciado sucesos amenazadores, como por ejemplo agresiones físicas, abusos sexuales, guerras, ataques terroristas, muertes repentinas o catástrofes naturales. En suma, aproximadamente el 8% de la población estadounidense —al menos veinticinco millones de personas— padecerá el TEPT en algún momento de su vida. Se sabe que más de cuarenta mil exmilitares sufren este trastorno, pero hay miles de casos que no han sido contabilizados (figura 8.6).



**Figura 8.6.** El TEPT ha afectado a los soldados a lo largo de la historia. En la imagen, marino retornado después de dos días de batalla en las playas de las Islas Marshall, febrero de 1944.

Ese tipo de traumas afectan a la amígdala —que genera la reacción de miedo—, así como a la corteza prefrontal dorsal —que sirve para regular esas respuestas—; pero las impresiones afectivas dañan sobre todo el hipocampo. Este, como hemos visto, es esencial para almacenar recuerdos de personas, lugares y objetos, pero también es importante para evocar recuerdos en respuesta a estímulos ambientales. Como consecuencia del daño causado al hipocampo, los enfermos de TEPT presentan varios síntomas característicos: tienen *saltos atrás*, o reviviscencias espontáneas del suceso traumático; evitan las experiencias sensoriales relacionadas con el trauma; se vuelven insensibles emocionalmente y se distancian de los demás; están irascibles,

inquietos o agresivos, o les cuesta conciliar el sueño. Este trastorno suele ir acompañado de depresión y drogodependencia, y en ocasiones termina en suicidio.

Casi todos los trastornos psiquiátricos, como hemos visto, se caracterizan por la interacción entre una predisposición genética y un desencadenante ambiental. El trastorno de estrés postraumático es un ejemplo perfecto de esa interacción. No todas las personas que hayan tenido experiencias traumáticas contraen el TEPT. De hecho, si cien personas vivieran el mismo suceso traumático, aproximadamente cuatro hombres y diez mujeres sufrirían este trastorno (los científicos no saben por qué los hombres son menos propensos a padecerlo). Además, los estudios de gemelos idénticos sugieren que, si un gemelo responde a un trauma enfermando de TEPT, el otro también sufrirá TEPT como respuesta a ese trauma. Tales hallazgos indican que uno o más genes predisponen a las personas a padecer esta enfermedad, lo que también explicaría por qué el TEPT se produce tan a menudo junto con otras dolencias psiquiátricas: quizá tengan en común algunos genes.

Otra de sus causas principales son los traumas infantiles. Las personas que han sufrido traumas cuando eran niños tienen muchas más probabilidades de padecer TEPT que los adultos, pues estos afectan al cerebro en desarrollo de manera diferente que al cerebro adulto. Concretamente, los traumas precoces pueden causar *cambios epigenéticos*, esto es, cambios moleculares que no alteran el ADN de un gen, pero afectan a la expresión de esa secuencia. Algunos cambios epigenéticos comienzan en la infancia y persisten hasta la edad adulta. Se sabe que uno de esos cambios se produce en un gen que regula la reacción al estrés; esa alteración aumenta el riesgo de sufrir TEPT como respuesta al estrés traumático en la edad madura.

#### TRATAMIENTO DE LOS TRASTORNOS DE ANSIEDAD

En la actualidad, los dos principales tipos de tratamiento para los trastornos de ansiedad son la medicación y la psicoterapia. Ambos reducen la actividad de la amígdala, pero de distinto modo.

Como vimos en el capítulo 3, la depresión se suele tratar con fármacos que aumentan la concentración de serotonina en el cerebro. La misma clase de antidepresivos es adecuada para tratar entre el 50% y el 70% de los casos de ansiedad generalizada, porque esos estabilizadores atenúan la culpa y la preocupación, sentimientos ambos que se asocian con la depresión. Sin embargo, los fármacos no son tan efectivos en el caso de ciertos trastornos relacionados con el miedo, en los que la psicoterapia resulta mucho más eficaz. El TEPT, por ejemplo, puede tratarse con terapia cognitivo-conductual, la cual abarca la *terapia de exposición prolongada* y la *terapia de exposición mediante realidad virtual*.

Recientemente, Edna Foa y otros psicólogos demostraron que la terapia de exposición prolongada es especialmente útil para las personas que padecen trastornos relacionados con el miedo.<sup>4</sup> Básicamente, este tipo de psicoterapia enseña al cerebro a dejar de tener miedo, invirtiendo las asociaciones almacenadas en la amígdala. Si quisiéramos quitar el miedo a los ratones de LeDoux, por ejemplo, les haríamos oír el tono una y otra vez, pero sin la descarga eléctrica. Al final, las conexiones sinápticas que subyacen al miedo se debilitarían y terminarían desapareciendo, y los ratones ya no temblarían como respuesta al tono.

Si bien exponer a una persona a la causa de su miedo unas pocas veces puede agudizar el temor, el uso adecuado de la terapia de exposición consigue eliminarlo o inhibirlo. En ocasiones, implica exponer a los pacientes a una experiencia virtual. Las experiencias virtuales son útiles en situaciones que resultarían difíciles de evaluar en la vida real, como montar cien veces en un ascensor. Los resultados obtenidos mediante la exposición virtual son casi tan efectivos como sus equivalentes reales.

Barbara Rothbaum, directora del Trauma and Anxiety Recovery Program de la Universidad Emory, es una pionera de la terapia de exposición mediante realidad virtual. Rothbaum comenzó poniendo a unos veteranos de Vietnam un casco que reproducía una de dos posibilidades previamente filmadas: una zona de aterrizaje o el interior de un helicóptero en vuelo. Luego observó las reacciones de los pacientes en una pantalla y conversó con ellos para que revivieran acontecimientos traumáticos. El éxito de esta terapia la llevó a aplicarla también a otros pacientes.<sup>5</sup>

Otro enfoque consiste en eliminar por completo los recuerdos aterradores. Como vimos en el capítulo 5, la memoria a corto plazo se refresca al reforzar las conexiones existentes entre las sinapsis, pero la memoria a largo plazo requiere un entrenamiento constante y la formación de nuevas conexiones sinápticas. Entretanto, mientras se consolidan, los recuerdos se pueden interrumpir. Estudios recientes muestran que, cuando se recupera un recuerdo después de mucho tiempo, se produce una interrupción semejante; es decir, los recuerdos se vuelven vacilantes durante un breve período de tiempo tras haber sido recuperados.<sup>6</sup> Así pues, cuando una persona recuerda algo que le produce miedo (o, en el caso de una rata, cuando esta oye el tono repetidamente), el recuerdo desaparece durante varias horas. Si, durante ese tiempo, los procesos de almacenamiento se ven alterados, ya sea por acción de la terapia conductual o de un medicamento, el recuerdo no se guarda adecuadamente; antes bien, se borra o se torna inaccesible. Por eso la rata ya no tiene miedo y la persona se siente mejor.

Alain Brunet, psicólogo clínico de la Universidad McGill de Montreal, estudió los casos de diecinueve personas que habían padecido TEPT durante varios años<sup>7</sup> (sus traumas habían sido causados por agresiones sexuales, accidentes de tráfico y atracos violentos). A algunos miembros del grupo se les administró Propranolol, un fármaco que bloquea la acción de la noradrenalina, un neurotransmisor que se libera como respuesta al estrés que provoca la reacción de lucha, huida o parálisis. Tras administrar a algunos la dosis, Brunet pidió a los participantes en el estudio que narraran detalladamente por escrito su vivencia traumática. Mientras los participantes estaban recordando el terrible suceso, el fármaco suprimía en quien lo había tomado los aspectos viscerales de su reacción de miedo, refrenando así las emociones negativas. Como había sugerido James, al minimizar la respuesta emocional del cuerpo también se minimiza la percepción consciente de las emociones.

Al cabo de una semana, se pidió a los pacientes que recordaran de nuevo el suceso traumático. Los que no habían tomado el Propranolol mostraban niveles de excitación acordes con la ansiedad (por ejemplo, se les aceleraba el pulso), pero aquellos que sí habían ingerido el medicamento estaban bastante

menos estresados. Aunque aún recordaban el suceso con nitidez, el componente emocional de la memoria que se localiza en la amígdala había sido modificado. El miedo no había desaparecido, pero ya no era paralizador.

Las emociones no solo afectan al comportamiento, sino también a las decisiones que tomamos. Reconocemos que a veces adoptamos decisiones apresuradas movidos por los sentimientos. Pero, curiosamente, la emoción desempeña un papel en «todas» nuestras decisiones, incluso aquellas de carácter moral. De hecho, sin la emoción, nuestra capacidad para tomar decisiones sensatas se ve considerablemente mermada.

#### LA EMOCIÓN EN LA TOMA DE DECISIONES

William James fue uno de los primeros científicos que asignó un papel a la emoción en la toma de decisiones. En *Principios de psicología* (1890), James criticó duramente la versión «racionalista» de la mente humana. «Los elementos de la cuestión son en realidad razonablemente sencillos —escribió—. El hombre tiene una diversidad de impulsos “mucho mayor” que la de cualquier otro animal inferior a él.»<sup>8</sup> Dicho de otro modo, la visión dominante de los seres humanos en cuanto criaturas puramente racionales, caracterizada «por la casi total ausencia de instintos», era errónea. La principal intuición de James, sin embargo, fue que nuestros impulsos emocionales no tienen por qué ser malos. De hecho, James pensaba que «el predominio de los hábitos, los instintos y las emociones» en el cerebro humano es en cierto modo lo que lo hace tan eficaz.

Los científicos tienen pruebas concluyentes de la importancia de la emoción en la toma de decisiones. En *El error de Descartes*, António Damásio describe el caso de un hombre llamado Elliot.<sup>9</sup> En 1982, los médicos le encontraron un pequeño tumor en la corteza prefrontal ventromedial del cerebro. Los cirujanos le extirparon el tumor, pero el consiguiente daño cerebral lo convirtió en otra persona.

Antes de la operación, Elliot era un padre y marido modélico. Tenía un puesto importante en una gran empresa e intervenía asiduamente en las actividades de su parroquia. Tras la operación, su cociente intelectual seguía

siendo el mismo (estaba aún en el percentil 97.0), pero le costaba mucho trabajo tomar decisiones. De hecho, tomó algunas bastante desacertadas y abrió varios negocios que en seguida fracasaron. Se relacionó con un estafador y se vio abocado a la quiebra. Su mujer se divorció de él. El fisco empezó a investigarlo. Al final tuvo que volver a casa de sus padres. Elliot también se volvió bastante indeciso, sobre todo cuando se trataba de pequeños detalles, como dónde comer o qué emisora escuchar. Damásio escribió posteriormente: «Elliot se mostraba como un hombre con una inteligencia normal, pero incapaz de decidir bien, sobre todo cuando la decisión tenía que ver con cuestiones sociales o personales».<sup>10</sup>

¿Por qué, de repente, era Elliot incapaz de tomar buenas decisiones personales? Damásio tuvo la primera intuición mientras hablaba con él sobre el trágico giro que había dado su vida. «Siempre se mostraba contenido — escribe Damásio—. Describía cualquier situación como si fuera un espectador imparcial y desapasionado. No se notaba su propio sufrimiento, aunque él fuera el protagonista. [...] Nunca vi un atisbo de emoción durante las muchas horas que pasé conversando con él: ni rastro de tristeza, impaciencia o frustración.»<sup>11</sup>

Intrigado por aquella carencia emocional, Damásio conectó a Elliot a un aparato que mide la actividad de las glándulas sudoríparas palmares (cuando tenemos emociones fuertes, la piel se excita literalmente y las palmas de las manos empiezan a sudar). A continuación, Damásio le mostró varias fotografías que normalmente provocarían una respuesta emocional inmediata: un pie amputado, una mujer desnuda o una casa en llamas. Por muy impactante que fuera la imagen, a Elliot nunca le sudaban las manos. No sentía nada. Obviamente, la cirugía le había dañado un área del cerebro que es esencial para el procesamiento de las emociones.

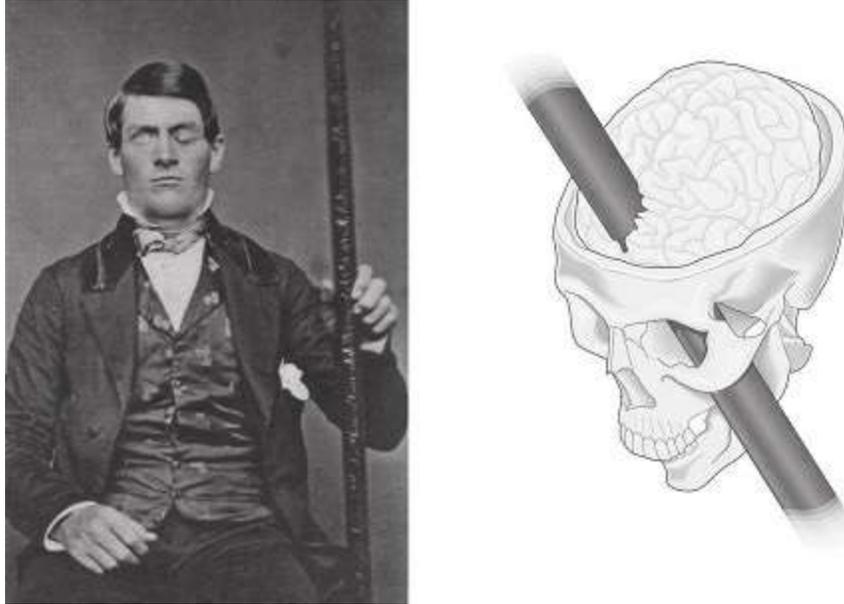
Damásio comenzó a estudiar los casos de otras personas con daños cerebrales semejantes. Todos parecían inteligentes y ninguno llamaba la atención en las pruebas cognitivas habituales, pero todos tenían el mismo grave defecto: no sentían ninguna emoción y por tanto les costaba muchísimo trabajo tomar decisiones.

El primer indicio de que hay un vínculo entre las funciones morales y el cerebro se remonta a 1845 y al famoso caso de Phineas Gage, mencionado en el capítulo 1. Gage, un empleado de ferrocarriles, estaba manejando explosivos cuando se produjo un terrible accidente: una barra de hierro le atravesó el cráneo. La viga entró por la base de la caja ósea y salió por la parte superior, dañándole gravemente el cerebro (figura 8.7). Un médico local se ocupó con gran esmero de él, y Gage se recuperó físicamente de manera extraordinaria. Al cabo de unos días ya podía caminar, hablar y relacionarse con los demás. Al cabo de unas semanas estaba de vuelta en el trabajo. Pero Gage había cambiado por completo.

Antes del accidente, Gage había sido capataz de una cuadrilla. Era de total confianza. Siempre se podía contar con él para cualquier tarea. Después del accidente, se volvió un completo irresponsable. Nunca llegaba a tiempo a nada. Empezó a mostrarse obsceno tanto en el lenguaje como en la conducta. No prestaba atención a sus compañeros. Había perdido toda noción de criterio moral.

Muchos años después de la muerte de Gage, Hanna y António Damásio usaron el cráneo del ferroviario para reconstruir la vía cerebral dañada (figura 8.7). Los Damásio se percataron del daño ocasionado en la corteza prefrontal, concretamente su parte inferior, donde se encuentran el córtex prefrontal ventromedial y el córtex orbitofrontal; esas regiones son de suma importancia para las emociones, la toma de decisiones y la conducta moral.

Joshua Greene —profesor de neurociencia, filosofía y psicología experimental en Harvard— se ha servido de un interesante problema, conocido como el *dilema del tranvía*, para calibrar en qué medida afecta la emoción a la toma de decisiones morales.<sup>12</sup> El problema del tranvía tiene muchas variantes, pero la más sencilla plantea dos vertientes (figura 8.8). Una de ellas es el *dilema de la palanca*:

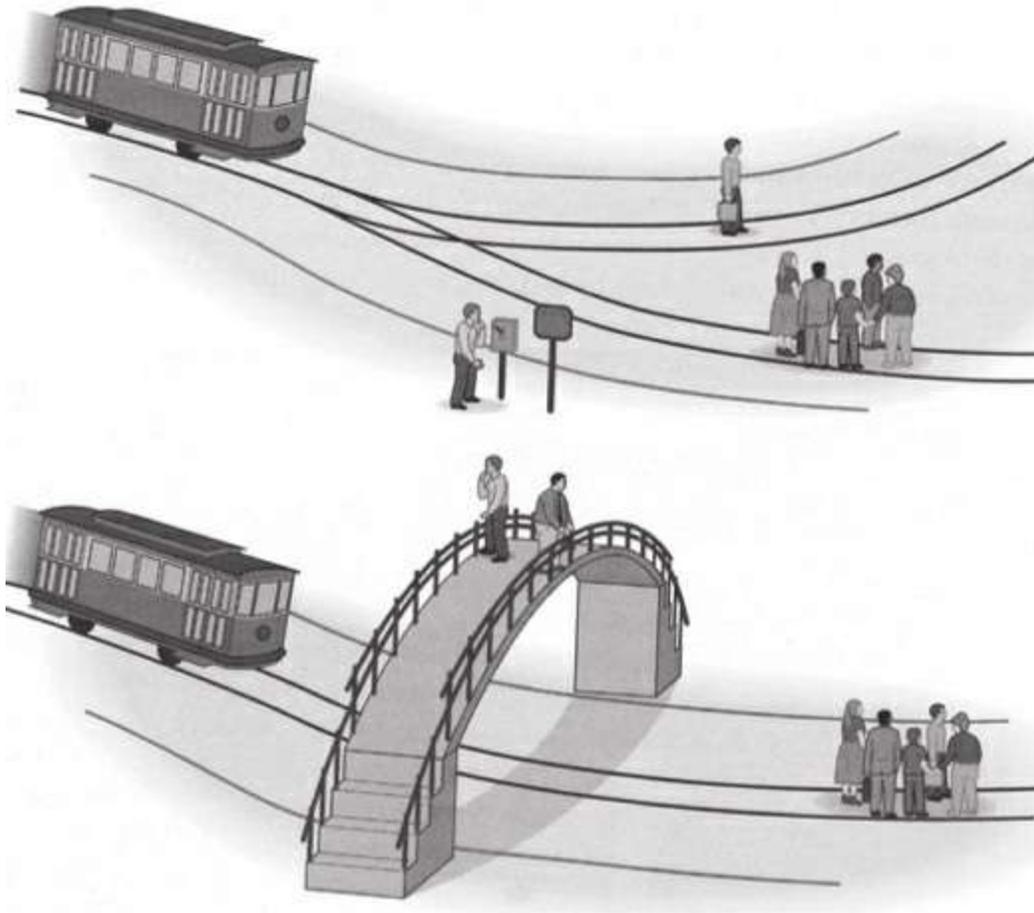


**Figura 8.7.** Phineas Gage con la barra de hierro que le lesionó el cerebro (*izquierda*).  
Reconstrucción de la trayectoria de la barra en el cerebro de Gage (*derecha*).

Un tranvía desbocado se acerca a un ramal a toda velocidad. Si no haces nada, el tren seguirá hacia la derecha y atropellará a cinco personas. Pero, si desvías el tranvía hacia la izquierda —accionando una palanca—, el tren matará a una sola persona. ¿Qué harías? ¿Estarías dispuesto a intervenir y cambiar el rumbo del tren?

Casi todo el mundo coincide en que es moralmente admisible desviar el tranvía. La decisión se fundamenta en la aritmética básica: cuantas menos personas mueran, mejor. Algunos filósofos de la ética afirman que es incluso inmoral «no» desviar el tren, pues esa pasividad provocaría la muerte de cuatro personas más. Pero hay que saber qué sucede en esta segunda vertiente, tal como plantea el *dilema de la pasarela*:

Estás en una pasarela que salva las vías. Ves que un tren marcha descontrolado hacia cinco transeúntes. Los cinco viandantes morirán a menos que se detenga el tren. A tu lado, en la pasarela, hay un hombre muy grande. Está apoyado en la barandilla, observando cómo se abalanza el tranvía hacia los transeúntes. Si le das un empujón, caerá sobre las vías y, como es tan grande, evitará que el tren mate a los viandantes. ¿Empujas a ese hombre desde la pasarela o permites que mueran cinco personas?



**Figura 8.8.** El problema del tranvía: el dilema de la palanca (*arriba*) y el dilema de la pasarela (*abajo*).

Los hechos son los mismos en ambas situaciones: una persona debe morir para que vivan otras cinco. Si nuestras decisiones fueran completamente racionales, actuaríamos de igual modo en ambos casos. Estaríamos tan dispuestos a empujar al hombre como a desviar el tranvía. Pero casi nadie está dispuesto a empujar a otra persona a las vías del tren. Ambas decisiones tienen las mismas consecuencias trágicas, pero casi todo el mundo considera que una es moralmente admisible y la otra un asesinato.

Greene argumenta que empujar al hombre nos parece mal porque el homicidio es directo: usamos nuestro cuerpo para dañar el suyo. Denomina a esa situación *decisión moral personal*. Por el contrario, si desviamos el tren

hacia otra vía no perjudicamos directamente a nadie. Solo desviamos el tranvía: la muerte consiguiente nos parece indirecta. En este caso estamos tomando una *decisión moral impersonal*.

Lo interesante de este experimento mental es que esa difusa distinción moral —la diferencia entre decisiones morales personales e impersonales— está integrada en el cerebro. Nada importa la cultura en que vivamos o la religión que profesemos: los dos dilemas del tranvía generan distintos patrones de actividad cerebral. Cuando Greene preguntó a los participantes en el estudio si deberían o no desviar el tren, su maquinaria de toma de decisiones conscientes se puso en marcha. Una red de regiones cerebrales evaluó las diversas alternativas, envió el veredicto a la corteza prefrontal, y los encuestados eligieron la opción más natural. Su cerebro se dio cuenta en seguida de que era mejor matar a una persona que a cinco.

Sin embargo, cuando se preguntó a los participantes si estarían dispuestos a empujar a un hombre a las vías del tren, se activó otra red de regiones cerebrales. Esas regiones tienen relación con el procesamiento de las emociones, tanto en lo que se refiere a nosotros mismos como a los demás. Las personas del estudio no eran capaces de justificar sus decisiones morales, pero su certidumbre era inequívoca. Empujar a un hombre desde un puente les «parecía» mal.

Tales investigaciones muestran el sorprendente modo en que las emociones inconscientes modelan los juicios morales. Aunque no sepamos por qué se nos acelera el corazón o por qué se nos revuelve el estómago, esos impulsos influyen en nosotros. Si bien los sentimientos de miedo y agobio llegan a provocar agresividad, el temor a herir a alguien impide en ocasiones que nos pongamos violentos.

Los estudios realizados con otras personas afectadas por lesiones cerebrales semejantes a las de Elliot y Gage —es decir, daños en la corteza prefrontal ventromedial— indican que esa parte del cerebro es muy importante para la integración de las señales emocionales en la toma de decisiones. De ser así, entonces cabría esperar que esas personas adoptaran decisiones muy distintas ante el problema del tranvía planteado por Greene. Probablemente lo entenderían como una cuestión aritmética. ¿Cinco vidas a cambio de una? No cabe duda: hay que utilizar al gordo para detener el tren.

De hecho, enfrentadas a ese dilema, las personas con daños en la corteza prefrontal ventromedial son cuatro o cinco veces más propensas que la gente corriente a decir «tira del puente al tipo ese» en beneficio de un bien mayor.

Ese descubrimiento pone de relieve la teoría de que distintos tipos de moralidad están incrustados en distintos sistemas cerebrales. Por un lado tenemos un sistema emocional que dice «¡ni se te ocurra!», como cuando se dispara una alarma. Por otro tenemos un sistema que dice: «Queremos salvar el mayor número de vidas, de modo que cuatro a cambio de una nos parece bien». En el caso de la gente corriente, esos tipos de moralidad no compiten entre sí, pero en el caso de personas con lesiones cerebrales como las de Gage, un sistema está fuera de combate y el otro permanece intacto.

#### BIOLOGÍA DE LA CONDUCTA PSICOPÁTICA

¿Qué ocurre con los psicópatas, es decir, con las personas que no dudarían en empujar a alguien desde la pasarela? Las investigaciones sobre la psicopatía indican que se trata ante todo de un trastorno emocional con dos características distintivas: la conducta antisocial y la ausencia de empatía. La primera puede dar lugar a crímenes horribles; la segunda a una completa falta de remordimientos con respecto a esos crímenes.

Kent Kiehl, de la Universidad de Nuevo México, lleva un resonador móvil a las cárceles para escanear el cerebro de los reclusos, muchos de ellos psicópatas, según indican los datos de las listas de comprobación. Kiehl quería saber si el razonamiento moral, o su ausencia, sirve para comprender la mente de un psicópata, y si conocer la mente de un psicópata sirve para conocer mejor nuestro razonamiento moral.

La teoría de Greene pronosticaría que los psicópatas carecen de la reacción emocional según la cual empujar al hombre desde la pasarela simplemente está mal. Esos enfermos mentales preferirían las matemáticas: una vida a cambio de cinco. Pero los psicópatas no son como las personas con lesiones cerebrales; los psicópatas se esfuerzan mucho para parecer normales, para integrarse. A fin de captar lo que están pensando en realidad, Kiehl observa no solo lo que hacen los reclusos, sino cuán deprisa lo hacen.

Por ejemplo, un psicópata tal vez sea capaz de ocultar la reacción emocional a un estímulo —una palabra o una imagen—, pero no es capaz de ocultarla de prisa, por lo que las neuroimágenes captarán su reacción inicial.

Gracias a las neuroimágenes, Kiehl descubrió que los reclusos psicópatas tienen más materia gris dentro y alrededor del sistema límbico que los que no son psicópatas, sean presos o no. El sistema límbico, en el que se encuentran la amígdala y el hipocampo, abarca las regiones del cerebro que intervienen en la elaboración de las emociones. Además, los circuitos que conectan el sistema límbico con los lóbulos frontales del córtex están deteriorados en el caso de los reclusos psicópatas. Kiehl señala que, según varios estudios, en esos circuitos neuronales hay menos actividad cuando los presos psicópatas se dedican a procesar las emociones y tomar decisiones morales.<sup>13</sup>

Si la conducta psicopática se basa en la biología, ¿qué repercusión tiene ese hecho en el libre albedrío, en la responsabilidad individual? ¿Esos procesos neuronales integrados llevan inexorablemente a la adopción de ciertas decisiones? ¿Tiene nuestro concepto de moralidad, nuestra función mental cognitiva, la última palabra?

Esta cuestión tiene cada vez más importancia para el Código Penal en Estados Unidos. La justicia pide la colaboración de psicólogos y neurólogos para comprender el valor y las limitaciones de los hallazgos científicos. Los jueces quieren saber si los descubrimientos son realmente fiables, qué significan en términos conductuales y cómo deberían utilizarse en un tribunal para garantizar la equidad de la justicia. El Tribunal Supremo de Estados Unidos, por ejemplo, dictaminó recientemente que las sentencias a cadena perpetua sin libertad condicional para los delincuentes juveniles son inconstitucionales. Los magistrados adujeron que, según los hallazgos científicos, los adolescentes y los adultos usan distintas partes del cerebro para dominar la conducta.

Casi todos los neurólogos piensan que somos responsables de nuestros actos, pero el argumento contrario también tiene partidarios. ¿Debería tratarse igual a las personas con lesiones cerebrales que las incapacitan para tomar decisiones morales que a las personas cuyas facultades mentales les permiten

juzgar y obrar con criterio? Lo que diga la neurociencia acerca de esta cuestión afectará al ordenamiento jurídico y al resto de la sociedad durante las próximas décadas.

Los estudios con psicópatas probablemente tendrán un gran impacto no en la comprensión de cómo se influye en las personas para que tomen decisiones acertadas, sino también en el desarrollo de nuevos tratamientos. Las investigaciones indican que tanto los genes como el entorno influyen en la psicopatía y en otros trastornos mentales. Kiehl ha ampliado sus estudios del cerebro a aquellos jóvenes que muestran rasgos psicopáticos.<sup>14</sup> Esta cuestión es importante, porque no todas las personas con rasgos psicopáticos se convierten en delincuentes violentos. Si los científicos lograran identificar a los niños con tendencias psicopáticas, tal vez podrían desarrollar terapias para atajar futuras conductas violentas. Si se identifica el mal funcionamiento de alguna región del cerebro, es posible que otra región ocupe sus funciones y elimine los aspectos violentos del comportamiento.

#### MIRAR AL FUTURO

Los estudios sobre las emociones, desde Darwin y James en adelante, apoyan el argumento de Damásio según el cual Descartes se equivocaba al afirmar que la emoción y la razón, el cuerpo y la mente, están separados. El miedo es un buen ejemplo: no podemos limitarnos a situar la mente por encima de la materia y racionalizar el estrés postraumático o la ansiedad crónica. Los estudios sobre cómo aprenden el miedo los animales, junto con las imágenes del cerebro humano, nos han permitido comprender dónde y cómo actúa el miedo, e incluso cómo se consolida su recuerdo en el cerebro. Los nuevos fármacos y terapias empiezan a ayudar a las personas con trastornos de ansiedad a «desaprender» el miedo.

Las emociones forman parte de cualquier decisión moral, social o personal que tomemos. Los científicos han descubierto que a las personas con lesiones en las zonas del cerebro que integran las señales emocionales en la toma de determinaciones les resulta muy difícil adoptar simples decisiones

cotidianas. Y, puesto que tampoco son capaces de incorporar la emoción a la toma de decisiones morales, su forma de resolver los dilemas éticos es diferente de la de quienes no presentan lesiones cerebrales.

Las neuroimágenes han revelado que las personas con conductas psicopáticas presentan anomalías en áreas del cerebro que se ocupan del procesamiento de las emociones y del funcionamiento moral. Esas anomalías causan una profunda falta de empatía y de conexión con los demás. Las investigaciones en este campo se ven dificultadas por la reacción de la sociedad ante los crímenes cometidos por los psicópatas, sujetos del estudio, pero, si los científicos identifican marcadores genéticos y biológicos de ese trastorno, tal vez averigüen cómo tratarlo y hasta prevenirlo, llegando a comprender mejor los mecanismos biológicos básicos que subyacen al funcionamiento moral.

### **El principio de placer y la libertad de elección: las adicciones**

Hemos visto que el miedo normal puede ocasionar estrés postraumático, incapacitando a las personas para sobrellevar la vida cotidiana. Del mismo modo, el atractivo normal del placer puede exacerbarse, haciendo que el cerebro produzca un exceso de dopamina que se convierte en una adicción. Hay personas adictas a sustancias como las drogas, el alcohol o el tabaco, pero también a actividades como jugar, comer o ir de compras.

Las adicciones hacen estragos en la vida de los seres humanos. En ocasiones, estos pierden el trabajo, la salud o a su pareja. A veces, terminan en la indigencia o en la cárcel. En algunos casos, las adicciones conducen a la muerte. Los adictos no quieren seguir haciendo lo que hacen, pero no pueden parar: el abuso de ciertas sustancias o conductas erosiona la capacidad del cerebro para dominar los deseos y las emociones. Así pues, las adicciones nos despojan de la voluntad, de la capacidad de elegir libremente entre distintas acciones.

La adicción a las drogas le sale muy cara a la sociedad, con un coste aproximado de más de 740.000 millones de dólares en Estados Unidos. Ese coste económico se incrementa considerablemente cuando tenemos en cuenta trastornos compulsivos semejantes, como la ludopatía o los trastornos alimentarios. El coste humano de la dependencia, tanto para las personas como para la sociedad, es incalculable. Si bien durante las últimas décadas hemos hecho progresos en el tratamiento de ciertas adicciones, como el alcoholismo, las terapias de las que disponemos para la mayoría de las dependencias, ya sean conductuales o farmacológicas, han resultado

insuficientes. Por suerte, los científicos conocen bastante mejor que hace treinta años la biología de las adicciones, alimentando la esperanza de que sus investigaciones den lugar a nuevos tratamientos.

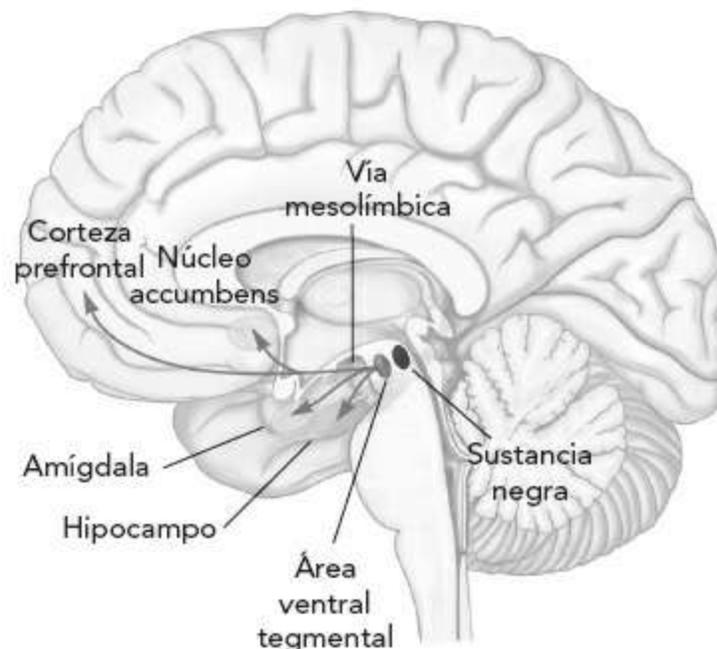
En el pasado se creía que las adicciones eran una manifestación de debilidad moral. Hoy sabemos que constituyen un trastorno mental, es decir, un mal funcionamiento del sistema de recompensa cerebral, que es el circuito neuronal responsable de las emociones positivas y de las expectativas de gratificación. Este capítulo nos introduce en el sistema de recompensa cerebral y explica cómo es manipulado por las adicciones. Conoceremos las fases de la dependencia y exploraremos diversas vías de investigación. Por último, hablaremos de los nuevos métodos para el tratamiento de quienes padecen estos trastornos crónicos.

#### EL FUNDAMENTO BIOLÓGICO DEL PLACER

Todas las emociones positivas, todas las sensaciones de placer, tienen su origen en la dopamina. Aunque el cerebro contiene relativamente pocas neuronas que la produzcan, estas desempeñan una función importantísima en la determinación de la conducta, debido sobre todo a su estrecha relación con la producción de placer.

Descubierta en la década de 1950 por el farmacólogo sueco Arvid Carlsson, la dopamina es liberada principalmente por las neuronas presentes en dos regiones del cerebro: el área ventral tegmental y la sustancia negra (figura 9.1). Las neuronas de la región ventral tegmental extienden sus axones al hipocampo, que se ocupa de los recuerdos, y a las tres estructuras cerebrales más importantes para la regulación de las emociones: la amígdala, que las organiza; el núcleo accumbens, una región del cuerpo estriado que modera su impacto; y la corteza prefrontal, que impone voluntad y control a la amígdala. Esa red de comunicaciones, conocida como vía mesolímbica, es la principal red del sistema de recompensa cerebral. Esa vía pone las neuronas productoras de dopamina en disposición de enviar información a muchos estratos, incluidas las regiones que componen la corteza cerebral.

Poco después de que Carlsson descubriera la dopamina, James Olds y Peter Milner, dos neurocientíficos de la Universidad McGill, siguieron investigando la función de los neurotransmisores.<sup>1</sup> Olds y Milner comenzaron implantando un electrodo en el cerebro de una rata. Colocaron el electrodo un tanto a ciegas, pero dio la casualidad de que lo injertaron justo al lado del núcleo accumbens, que es un elemento fundamental de la vía mesolímbica (figura 9.1). A continuación, instalaron en la jaula de las ratas una palanca que permitiera a estas aplicar una pequeña sacudida eléctrica cerca del núcleo accumbens.



**Figura 9.1.** La red de comunicaciones formada por las neuronas productoras de dopamina en la vía mesolímbica constituye la ruta principal del sistema de recompensa cerebral.

La corriente era tan débil que los científicos no la notaban cuando se la aplicaban a la piel, pero resultaba agradable para las ratas cuando se aplicaba en el núcleo accumbens. Las ratas accionaban la palanca una y otra vez para producir el estímulo deseado. De hecho, el placer que les producía el electrodo era tan intenso que los animales pronto perdieron interés en

cualquier otra cosa. Dejaron de comer y beber. Se olvidaron del cortejo sexual. Se pasaban las horas agazapadas en una esquina de su jaula, extasiadas de felicidad. Al cabo de unos días, muchas ratas murieron de sed.

Pasaron varias décadas de concienzudas investigaciones hasta que Olds y Milner, y otros investigadores, se dieron cuenta de que las ratas padecían los efectos de un exceso de dopamina. La estimulación eléctrica del núcleo accumbens provocaba la liberación de enormes cantidades de ese neurotransmisor, haciendo que los animales se relamieran de gusto.

## BIOLOGÍA DE LAS ADICCIONES

La idea general de recompensa es que se trata de algo que nos hace sentir bienestar o felicidad. Puede ser una tarta de chocolate, un aparato nuevo o una obra de arte. Los neurocientíficos tienen una idea ligeramente distinta: una recompensa es básicamente cualquier objeto o suceso que origina una conducta de «acercamiento» y nos hace prestarle atención y dedicarle esfuerzo. Al reforzar la conducta de acercamiento, las recompensas nos ayudan a aprender.

Regiones especializadas del cerebro aparecieron al comienzo de la evolución para regular las respuestas a los estímulos agradables presentes en el entorno, como por ejemplo los alimentos, el agua, el sexo y la interacción social. Todos los estupefacientes actúan sobre ese sistema de recompensas. Cada droga actúa sobre un objetivo diferente, pero en todos los casos lo que se pretende es aumentar la cantidad y duración de la dopamina en el cerebro. La activación de la señalización de la dopamina, junto con la activación de otras recompensas que varían de una droga a otra, son las causantes del subidón inicial que se experimenta al consumir ciertos estupefacientes.

Wolfram Schultz, neurocientífico de la Universidad de Cambridge, ha estudiado el papel de las recompensas en el aprendizaje.<sup>2</sup> Los experimentos de Schultz con monos se inspiraron en las investigaciones de Pavlov sobre el aprendizaje condicionado en perros. Schultz hacía sonar un tono alto en presencia de los monos, esperaba unos segundos, y luego les daba un chorrillo de zumo de manzana. Durante el experimento, Schultz supervisaba la

actividad eléctrica de las neuronas productoras de dopamina en el cerebro de los simios. Al principio, las neuronas no se activaban hasta que se les daba el zumo. Sin embargo, cuando los animales aprendían que el tono avisaba de la llegada del jugo, las mismas neuronas se activaban ante el sonido, es decir, ante el anuncio de la recompensa y no por la recompensa en sí misma. Para Schultz, lo interesante de ese sistema de aprendizaje era que todo se reducía a simples expectativas.

La expectativa de una recompensa nos ayuda a crear hábitos. Los hábitos buenos, esto es, los adaptativos, nos ayudan a sobrevivir permitiéndonos adoptar muchas conductas importantes de manera automática, sin pensar en ellas. Los hábitos adaptativos son reforzados por la liberación de dopamina en la corteza prefrontal y el cuerpo estriado, es decir, las áreas del cerebro que se ocupan del control, las recompensas y la motivación. La liberación de dopamina no solo produce una sensación de placer, sino que también nos condiciona. El condicionamiento, como sabemos, crea una memoria a largo plazo que nos permite identificar un estímulo cuando lo percibimos y reaccionar en consecuencia. Si el estímulo es positivo, como en el caso de los hábitos adaptativos, el condicionamiento nos induce a reaccionar ante él. Por ejemplo, si te comes un plátano y te parece riquísimo, la próxima vez que veas un plátano te entrarán ganas de comértelo.

Las drogas adictivas, tanto si son legales como si no —el cuerpo no hace esa distinción—, también estimulan las neuronas productoras de dopamina en el sistema de recompensa cerebral. En ese caso, sin embargo, el resultado es un aumento considerable de las concentraciones de dopamina en la corteza prefrontal y en el cuerpo estriado. El exceso de dopamina genera un placer intenso y crea una respuesta condicionada ante las señales que anuncian el placer. Esas señales —el olor del tabaco, la imagen de una aguja— provocan un gran deseo que, a su vez, nos mueve a buscar la droga de que se trate.

¿Por qué unas sustancias, como la cocaína, producen adicción en vez de generar un hábito adaptativo? Normalmente, la dopamina, cuando se une a los receptores de las células diana, es absorbida y eliminada de la sinapsis en muy poco tiempo. Sin embargo, las neuroimágenes muestran que la cocaína, una droga muy adictiva, interfiere en la eliminación de la dopamina. Por

consiguiente, esta permanece allí y sigue produciendo sensaciones agradables que persisten durante más tiempo que las que son generadas por los estímulos fisiológicos habituales. De ese modo, la cocaína secuestra el sistema de recompensa cerebral.

Ese secuestro tiene lugar por etapas. Comienza por el propio proceso de adicción, durante el cual la droga se adueña del sistema de recompensa cerebral, y termina por la incapacidad de resistirse a la droga. Todos los estupefacientes que conocemos aumentan las concentraciones de dopamina en los centros de placer del córtex, y ese aumento de los niveles de dopamina produce, al parecer, los efectos gratificantes que determinan la drogadicción. Muchas drogas adictivas liberan también otras sustancias químicas que intervienen en la compensación.

Las personas que siguen consumiéndolas adquieren tolerancia a las drogas. Los receptores de dopamina ya no responden con tanta eficacia como antes. La misma cantidad de droga que al principio producía un subidón —la sensación agradable—, ahora produce una sensación normal. Por consiguiente, la persona necesita más cantidad para tener un subidón semejante. Nora Volkow, directora del National Institute on Drug Abuse y pionera en el estudio del efecto de las adicciones en el cerebro humano, ha documentado ese proceso en una serie de estudios imagenológicos en los que se muestra que el cuerpo estriado deja de responder cuando el drogodependiente lleva consumiendo cocaína durante cierto tiempo.<sup>3</sup>

A primera vista, la tolerancia a las drogas parece no tener sentido. Si una persona consume una droga para sentirse bien, pero esa droga no es capaz de incrementar el nivel de dopamina (que provoca la sensación agradable), entonces ¿para qué consumir la droga? Ahí es donde entran en juego las asociaciones positivas. El adicto ha aprendido a asociar la droga con ciertos lugares, personas, canciones y horas del día. Paradójicamente, esas asociaciones, y no la droga, a menudo originan el aspecto más trágico de las adicciones: las recaídas.

Las recaídas son posibles incluso cuando una persona lleva semanas, meses o incluso años sin probar las drogas. El recuerdo de la experiencia agradable y las situaciones relacionadas con ella persisten indefinidamente.

La exposición a esas situaciones —ver u oler la droga, caminar por los sitios donde se solía comprar o tropezarse con alguien que la consumía— aviva el impulso irrefrenable de volver a consumir.

Un estudio muy interesante sobre las adicciones —realizado por Lee Robins, socióloga de la Universidad Washington de San Luis— se hizo con veteranos de Vietnam que se habían enganchado a la heroína muy pura cuando estaban en el extranjero. Sorprendentemente, casi todos ellos superaron la adicción al regresar a Estados Unidos porque en sus respectivos barrios no se daban las circunstancias que los habían empujado a consumir heroína.<sup>4</sup>

#### LA INVESTIGACIÓN DE LAS ADICCIONES

Debido a la facilidad con que recaen los adictos, hoy sabemos que la drogadicción es una enfermedad crónica, igual que la diabetes. Se puede ayudar a los enfermos a evitar las recaídas, pero la recuperación es un proceso permanente que requiere mucho esfuerzo y atención por parte del adicto. Hoy en día, no hay ninguna cura para la drogodependencia, pero durante los últimos años los científicos han hecho grandes avances en el conocimiento de este trastorno.

La primera vía de investigación es la imagenología cerebral iniciada por Volkow. Las neuroimágenes nos permiten observar el cerebro de los adictos y comprobar qué áreas están dañadas. Esos patrones de actividad anómalos explican por qué algunas personas no pueden controlar el impulso de consumir drogas, aunque las propias drogas ya no les produzcan placer.<sup>5</sup>

En un ensayo, Volkow administró cocaína a adictos y a no adictos, y a continuación comparó las imágenes de los cerebros obtenidas mediante tomografía por emisión de positrones (PET). Volkow esperaba ver mucha actividad en las principales áreas de recompensa del cerebro, y eso es exactamente lo que vio... en el cerebro de quienes no era adictos. A medida que aumentaban las concentraciones de dopamina, la actividad del sistema de

recompensas crecía drásticamente. Para su sorpresa, sin embargo, Volkow no observó actividad alguna en el cerebro de los adictos. Esos hallazgos explican cómo crea el cerebro tolerancia a las drogas.<sup>6</sup>

Volkow se interesó en el estudio de las adicciones por lo útiles que son para conocer el funcionamiento normal del cerebro. Como ella misma señaló en un comunicado personal, siempre había querido comprender cómo supervisa su propia conducta el cerebro humano.

El estudio de las drogas, su abuso y adicción, le permitió investigar una condición de la enfermedad en la que la capacidad de controlarse a uno mismo se ve mermada. A su vez, las imágenes cerebrales le facilitaron realizar ensayos con personas afectadas por alguna adicción. Estudiando los efectos de las drogas sobre el cerebro, Volkow pudo comprender el funcionamiento de los circuitos neuronales que condicionan el comportamiento en respuesta a distintos contextos y exposiciones ambientales, y cómo se reflejan estos en la experiencia subjetiva del individuo. Le interesaban, sobre todo, los cambios relacionados con el placer, el miedo y las apetencias.

De manera similar, estudiando el cerebro de un adicto y comparándolo con el de alguien que no lo es, Volkow pudo identificar los circuitos neuronales dañados y explorar la relación entre esos daños y el deterioro del autocontrol. Sobre la base de esos estudios, resultaba evidente que la drogadicción es una enfermedad del cerebro y que los cambios propiciados por el consumo de drogas influyen en los circuitos cerebrales que procesan la motivación y la recompensa.

La segunda vía de investigación de las adicciones, como habría previsto Darwin, abarca los experimentos con animales. Puesto que el sistema dopaminérgico existe de manera similar en muchos animales, los científicos tienen la posibilidad de estudiar las apetencias y las adicciones en monos, ratas e incluso moscas. Si muchos avances de la medicina moderna se han producido gracias al uso de modelos animales, ello es especialmente cierto en el caso de las adicciones.

Los animales se vuelven adictos con facilidad a las drogas, y los cambios anatómicos y fisiológicos que tienen lugar en sus cerebros son similares a los de las personas. Los animales adictos ya no muestran actividad

en las áreas de recompensa del cerebro. Además, los mismos factores que incrementan las probabilidades de adicción en las personas también las incrementan en los animales. Sabemos, por ejemplo, que el estrés crónico aumentará la proclividad a la drogadicción tanto en ratas como en personas, porque las drogas alivian temporalmente las consecuencias fisiológicas y emocionales del estrés. También sabemos que a las ratas les gusta consumir el mismo tipo de drogas que a las personas. Por otra parte, los animales que tienen acceso ilimitado a drogas tan potentes como la cocaína o la heroína terminan muriendo de sobredosis.

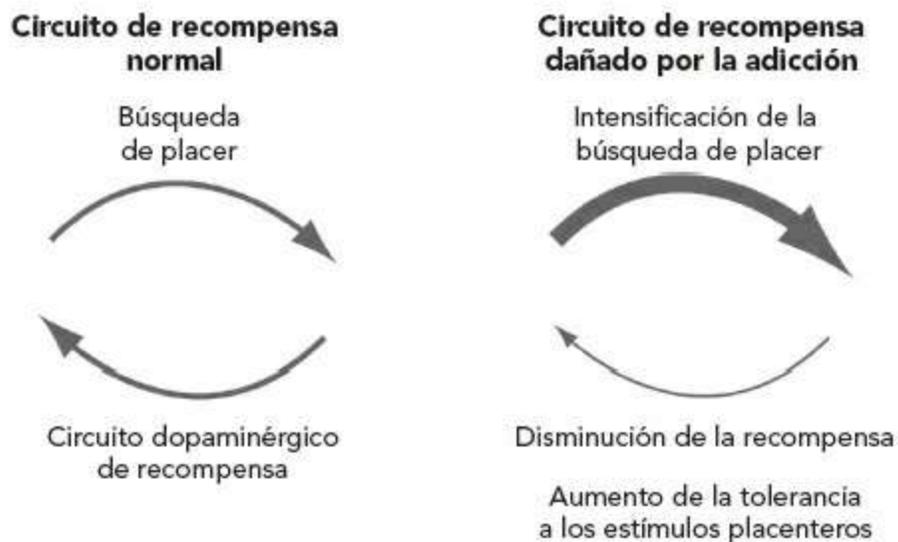
De los modelos animales también hemos aprendido que el consumo continuado de sustancias tóxicas modifica el sistema de recompensa cerebral. Algunos cambios ocurren en las neuronas que producen dopamina, alterando su función y su capacidad para enviar señales dopaminérgicas a otras regiones del cerebro. Esos cambios están relacionados con la tolerancia a las drogas —la poca recompensa que los individuos obtienen de los estupefacientes cuando los consumen de manera continuada—, así como con el mermado interés por las recompensas que se experimenta durante la desintoxicación (figura 9.2).

Eric Nestler, profesor de la Icahn School of Medicine del Hospital Monte Sinaí de Nueva York, señala que esa falta de interés es semejante a la incapacidad de las personas deprimidas para sentir placer. En ensayos con ratones adictos a la cocaína, Nestler y sus colegas descubrieron que «manipulando la vía compensatoria de los roedores, pudimos anular los efectos gratificadores de la cocaína y, sorprendentemente, conseguimos que los ratones se volvieran anhedónicos, es decir, incapaces de sentir placer». Nestler ha estudiado desde entonces el papel del sistema de recompensa cerebral tanto en la depresión como en las adicciones.<sup>7</sup>

Los científicos han identificado las numerosas modificaciones químicas que producen las sustancias adictivas en el cerebro de los animales. Algunas alteraciones están relacionadas con la capacidad de una droga para reducir la sensibilidad a la dopamina del sistema de recompensas. Otros cambios están relacionados con la capacidad de una droga para provocar una conducta compulsiva y repetitiva. Por ejemplo, los científicos han descubierto una molécula que, modificando la expresión de ciertos genes, contribuye a

fortalecer la memoria. Interrumpiendo la actividad de esa molécula en ratas adictas a la morfina, los científicos consiguieron eliminar la drogadicción de los animales.<sup>8</sup> Tales investigaciones sugieren que los futuros tratamientos para combatir las adicciones se centrarán no solo en el circuito del placer, sino también en el recuerdo de los hechos placenteros.

Otros cambios causados por las drogas en el cerebro de los animales provocan asociaciones positivas entre el consumo de estupefacientes y el entorno. Las dos clases de cambios sirven de acicate para las adicciones. Así pues, aunque cualquier bicho que tome una droga en concreto desarrolle tolerancia a esa sustancia concreta, la adicción seguirá viva porque el entorno se encargará de que siga consumiéndola. Los modelos animales confirman cada vez con más certeza que lo que es aplicable a las ratas también se puede aplicar a las personas.



**Figura 9.2.** El circuito de recompensa normal se ve alterado por las adicciones.

Quizá lo más sorprendente es que la adicción se hereda en el 50% de los casos, lo que viene a significar que los drogadictos están enfermos por culpa de sus padres, y que ser drogadicto es más fácil que contraer la diabetes tipo II o que tener la tensión siempre alta.<sup>9</sup> El 50% restante se debe a la interacción entre los factores ambientales y los genes. «Por último, la influencia de los estímulos ambientales en un organismo depende de los

cambios en la expresión génica», dice Nestler, quien ha investigado precisamente eso.<sup>10</sup> Los científicos están automatizando técnicas moleculares para permitirnos determinar qué genes influyen en las adicciones.

Nestler ha descubierto que algunos genes, cuando se modifican, reducen la propensión a la drogodependencia.<sup>11</sup> Si identificamos los genes peligrosos y comprendemos cómo interaccionan con el entorno, se despejarán nuestras dudas en lo que a los tratamientos y los ensayos diagnósticos se refiere.

La tercera vía de investigación es la epidemiológica, que es meramente estadística. Gracias a los estudios epidemiológicos ahora sabemos que el consumo de ciertas sustancias adictivas aumenta las probabilidades de consumir otras sustancias adictivas.

Denise Kandel, de la Universidad de Columbia, ha sido decisiva para el descubrimiento de esos vínculos. Denise se ha basado en la epidemiología de los adictos jóvenes para mostrar que el tabaco es un primer paso para la adicción a la cocaína o la heroína.<sup>12</sup> Ese hallazgo planteó la cuestión de si los jóvenes empiezan con la nicotina porque es la primera droga que tienen a su alcance o si la nicotina afecta de algún modo al cerebro, volviéndolo más propenso al consumo de otras sustancias y a la drogadicción.

Kandel, Amir Levine y sus colegas estudiaron ese problema con ratones y descubrieron que la exposición a la nicotina modifica las neuronas receptoras de dopamina de tal modo que los animales responden con más intensidad a la cocaína. Por el contrario, administrarles primero cocaína no tiene ningún efecto en la consiguiente respuesta a la nicotina.<sup>13</sup> Así pues, la nicotina prepara el cerebro para la adicción a la cocaína.

La sociedad se ha tomado muchas molestias para desaconsejar el consumo de tabaco, y es bastante probable que, si se reduce el número de fumadores, se reducirá también el de adictos a otras sustancias.

## OTROS TRASTORNOS ADICTIVOS

Algunos trastornos compulsivos —los que tienen que ver con la comida, el juego y el sexo— son muy parecidos a la drogadicción. Sabemos que la adicción es una respuesta exagerada a una recompensa, y es probable que las

mismas partes del cerebro que son activadas por las sustancias adictivas también sean activadas por la comida, el dinero y el sexo. Mediante la comparación de neuroimágenes de drogadictos y obesos se han observado cambios similares en el cerebro. De igual modo que los drogadictos muestran por lo general una actividad reducida en partes del sistema de recompensas cuando consumen drogas —están condicionados por el placer—, así también los individuos obesos sienten poco placer al comer. Las investigaciones muestran que el sistema de recompensas de los obesos tiende a ser menos sensible a la dopamina y a tener menos densidad de receptores dopaminérgicos.

Kyle Burger y Eric Stice, del Oregon Research Institute, realizaron un interesante estudio sobre los hábitos alimentarios de los adolescentes.<sup>14</sup> Los investigadores comenzaron preguntando a 151 adolescentes de distintos pesos acerca de sus hábitos alimentarios y sus ganas de comer. A continuación, los metieron uno a uno en una máquina de resonancias y les mostraron la foto de un batido de leche, dándoles a beber unos tragos de la bebida real. Los investigadores compararon entonces la actividad del sistema de recompensas con las respuestas de los adolescentes acerca de sus hábitos alimentarios.

Los adolescentes que decían comer más helados fueron los que mostraron menos actividad en el sistema de recompensas mientras bebían el batido, lo que indica que comían más para compensar el escaso placer que les producía la comida. Tenían que consumir cantidades mayores (y más calorías) para obtener una recompensa equivalente, de manera similar a lo que les ocurre a los drogadictos. Ese descubrimiento indica que la obesidad se debe a una serie de cambios en el sistema de recompensa cerebral, y no a la glotonería o la autocomplacencia. Así pues, es necesario conocer la biología de la obesidad para dejar de estigmatizar a los obesos.

Las investigaciones demuestran que la obesidad tiene también un componente social y que parece transmitirse de unas personas a otras. Nicholas Christakis, de la Universidad de Harvard, y James Fowler, de la Universidad de California en San Diego, revisaron las historias manuscritas de 5.124 personas incluidas en el *Framingham Heart Study*, un proyecto que, iniciado en 1948, ha sacado a la luz muchos de los factores de riesgo

relacionados con las enfermedades cardiovasculares. Los investigadores originales habían guardado notas no solo de los familiares de todos los participantes en la investigación, sino también de sus amigos y compañeros de trabajo. Puesto que dos terceras partes de todos los adultos de Framingham (Massachusetts) habían participado en la primera fase del estudio, y sus hijos y nietos lo habían hecho en fases posteriores, casi todos los habitantes de esa pequeña ciudad estaban «catalogados». Christakis y Fowler elaboraron una minuciosa red de asociaciones personales a partir de esos registros, lo que les permitió, por primera vez, observar cómo influye el tejido social en el comportamiento de las personas.<sup>15</sup>

La primera variable que analizaron Christakis y Fowler fue la obesidad, lo que les permitió hacer un importante descubrimiento: la obesidad parecía contagiarse por el tejido social como si fuese un virus. De hecho, si una persona se volvía obesa, las probabilidades de que a un amigo suyo le pasara lo mismo aumentaban en un 171%. Christakis y Fowler descubrieron asimismo que el tabaquismo también se contagia. Si un amigo tuyo empieza a fumar, las probabilidades de que tú te enganches al tabaco aumentan en un 36%. Porcentajes similares son aplicables al alcohol, a la felicidad e incluso a los sentimientos de soledad.

Los estudios sobre los factores biológicos y sociales que subyacen a la obesidad tal vez no solo sirvan a los científicos para prevenir esa enfermedad, sino también para fabricar medicamentos útiles en la lucha contra las adicciones. El autocontrol nunca será fácil. Pero tal vez podamos ayudar a las personas que presentan esos problemas a que les resulte menos difícil tener el control de sí mismas.

## EL TRATAMIENTO DE LOS ADICTOS

Los modelos animales y otras investigaciones nos han enseñado muchas cosas acerca de cómo tratar a los adictos. En primer lugar, los estudios muestran que las adicciones son enfermedades crónicas. La idea de que, tras un mes de rehabilitación, una persona ya está curada es falsa. Eso sería magia.

En segundo lugar, las adicciones afectan a varias regiones del cerebro, a varios circuitos neuronales. Esa circunstancia requiere un enfoque múltiple y hace que nos planteemos varias cuestiones. ¿Es posible reforzar el autocontrol de un adicto mediante terapias conductistas que ayuden a refrenar el comportamiento autodestructivo, o mediante fármacos que mejoren el funcionamiento de la corteza prefrontal? El conductismo o la medicación, ¿debilitan el condicionamiento de manera tal que, al ver estímulos relacionados con la sustancia adictiva, las personas no reaccionen ante ellos? ¿Es posible que el sistema de recompensas responda a estímulos naturales, de modo que los adictos se sientan motivados por cosas distintas a las drogas?

Los tratamientos que tienen más éxito en la actualidad son conductuales, e implican el cumplimiento de programas reglamentados, como los doce pasos de Alcohólicos Anónimos. Pero casi todos los adictos vuelven a consumir drogas incluso después de haber completado los programas más efectivos. El alto índice de recaídas refleja los duraderos cambios que tienen lugar en el cerebro durante la formación de las adicciones. Como hemos visto, la drogadicción es una forma de memoria a largo plazo. El cerebro se acostumbra a relacionar ciertas situaciones con el placer, y entonces el impulso de consumir drogas se desata cuando se dan esas circunstancias. El recuerdo del placer persiste mucho tiempo después de que el adicto haya dejado de consumir; por eso mantener el tratamiento —incluso después de varias recaídas— es tan importante.

El objetivo de la medicación es ayudar a los adictos a olvidar el placer relacionado con las sustancias adictivas y contrarrestar las poderosas fuerzas biológicas que provocan la adicción, potenciando así la efectividad de la rehabilitación y del tratamiento psicosocial. Hemos visto que las terapias conductuales y la medicación, que suelen ser sinérgicas, actúan sobre diversos procesos biológicos que tienen lugar en el cerebro. Una de las principales aspiraciones de los nuevos tratamientos es aprovechar nuestros conocimientos de los circuitos de recompensa cerebral para crear nuevas terapias.

Por desgracia, las multinacionales farmacéuticas dedican muy poco esfuerzo a desarrollar medicamentos para tratar las adicciones. Una de las razones es la sospecha de que no van a recuperar la inversión económica. No

obstante, la investigación básica ha descubierto algunos fármacos que funcionan bastante bien.

Los sustitutos de la nicotina, por ejemplo, apuntan a las mismas áreas del cerebro que la propia nicotina, pero funcionan de manera tal que ayudan a reducir las ganas de fumar. La metadona se une a los mismos receptores que la heroína, pero permanece en el receptor durante mucho tiempo, reduciendo así la intensidad de la respuesta emocional. Aunque la propia metadona es una droga adictiva, la adicción a la metadona no perturba el comportamiento cotidiano tanto como la adicción a la heroína. Por otra parte, la metadona es una droga con receta que se puede adquirir legalmente, mientras que la heroína es una droga ilegal que hay que comprar en el mercado clandestino, y a menudo en ambientes peligrosos.

Los tratamientos actuales tienen muchos defectos, pero, como hemos visto, las imágenes cerebrales, los modelos animales y los estudios epidemiológicos contribuyen a la mejor comprensión de los cambios que se producen en el sistema de recompensa cerebral que está detrás de las adicciones. Muchos científicos están investigando tratamientos encaminados a restablecer la actividad normal de los circuitos productores de dopamina, ya sea mediante fármacos, terapias conductuales o terapias génicas. Con el tiempo, el trabajo de los investigadores nos permitirá prevenir las adicciones.

## MIRAR AL FUTURO

La sanidad pública se ha desentendido casi por completo del cuidado y tratamiento de los drogadictos porque se tiene la idea generalizada de que la drogadicción es una elección personal, es decir, el mal comportamiento de una mala persona. Esa creencia estigmatiza a los adictos.

El papel de la voluntad en el contexto de las adicciones es una cuestión bastante compleja, pues las drogas afectan a las partes del cerebro que controlan la capacidad de tomar decisiones. Como hemos visto, la drogodependencia es una complicada interacción entre procesos mentales conscientes e inconscientes. Una adicción comienza con la decisión voluntaria de consumir drogas, pero estas estimulan las neuronas que

producen dopamina y otras sustancias químicas. Con el tiempo, esa actividad inconsciente, y los cambios que esta produce en el funcionamiento del cerebro, toman el control. Si bien el adicto puede haber decidido en un principio probar la droga por voluntad propia, el consiguiente trastorno cerebral disminuye su capacidad para elegir libremente.

La educación y la ciencia son las mejores vías para eliminar los estigmas, permitiendo así a los ciudadanos y a la sociedad adoptar una actitud más racional con relación a los drogadictos. Se calcula que las sobredosis son hoy en día la principal causa de muerte entre los estadounidenses menores de cincuenta años.<sup>16</sup> Algunos estudios indican que el 40% de los estadounidenses comprendidos entre los dieciocho y los diecinueve años han consumido al menos una vez alguna droga ilegal, y que más del 75% ha consumido alcohol. Algunos —el 10% aproximadamente— se volverán adictos; el resto no. Puesto que el riesgo de adicción depende en gran medida de la genética, es muy importante que consideremos las adicciones como un trastorno del cerebro, no como un defecto moral, y que usemos tratamientos, no castigos, para intentar curar esas enfermedades.

## **La diferenciación sexual del cerebro y la identidad de género**

Casi todos tenemos una identidad de género muy marcada desde pequeños. Por consiguiente, crecemos comportándonos como los otros niños o niñas de nuestro entorno. Por lo común, la identidad de género se ajusta al sexo anatómico, a los genitales y al aparato reproductor, pero no siempre es así. A veces tenemos un cuerpo masculino, pero nos sentimos como una niña o una mujer, o tenemos un cuerpo femenino pero nos sentimos como un chico o un hombre. Esa variación es posible porque el sexo y la identidad de género se determinan por separado, en distintos momentos a lo largo de la evolución corporal.

La identidad de género es la idea de qué lugar ocupamos en el continuo de la sexualidad, la idea de ser un hombre, una mujer, o ninguna de las dos cosas, o ambas. Esa identidad engloba el desarrollo biológico, los sentimientos y la conducta; aunque varíe de unas personas a otras, es una función más de la diferenciación sexual del cerebro. Podemos aprender tantas cosas acerca de nosotros mismos basándonos en el estudio de la identidad de género que debo apartarme de los trastornos mentales para incluir aquí este capítulo sobre la diferenciación sexual del cerebro.

Para aquellas personas cuya identidad de género no coincide con su sexo anatómico —es decir, los transgénero—, la sensación de estar en un cuerpo que no es el suyo comienza en la infancia y suele intensificarse durante la adolescencia y la edad adulta. La tensión entre el aspecto exterior —que crea un conjunto de expectativas sociales con relación a la conducta— y los sentimientos íntimos origina confusión y sufrimiento, dificultando la

interacción con otras personas. Por consiguiente, los transgénero suelen padecer ansiedad, depresión u otros trastornos. Además, a menudo los transgénero son objeto de una injusta discriminación y de agresiones físicas.

La identidad de género no es lo mismo que la orientación sexual, es decir, la atracción por el sexo opuesto, el mismo sexo o ambos. En la actualidad se sabe muy poco sobre la biología de la orientación sexual, por lo que no la analizaremos aquí.

¿De dónde procede el sentido de identidad sexual? ¿Está determinado antes del nacimiento o es un constructo social? En este capítulo examinaremos primero la diferenciación sexual, es decir, los cambios genéticos, hormonales y estructurales que tienen lugar durante el crecimiento y que determinan el sexo anatómico. A continuación echaremos un vistazo al comportamiento relacionado con el género. Exploraremos qué diferencias entre el comportamiento masculino y femenino nos dicen algo acerca de las diferencias físicas entre el cerebro masculino y el femenino. Luego examinaremos los genes capaces de crear divergencias entre la identidad de género y el sexo anatómico. En conjunto, esos descubrimientos empiezan a mostrarnos una imagen mucho más matizada de la identidad de género y nos permiten conocer cómo influye en esta el cerebro.

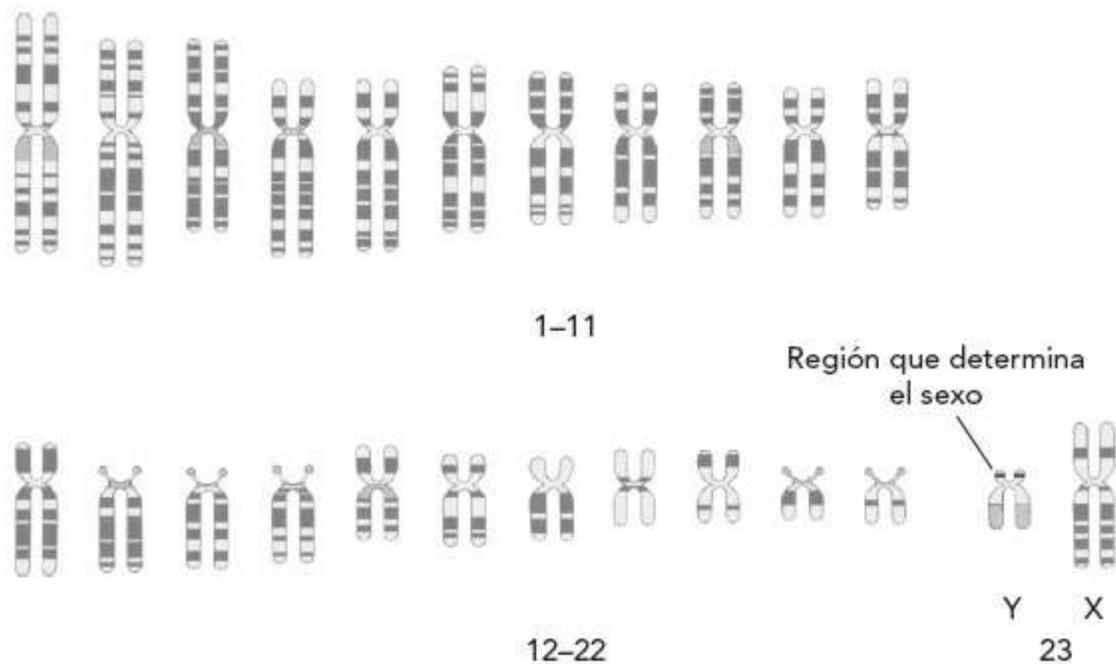
Un talentoso científico nos explicará en primera persona cómo se siente uno al crecer como niño en un cuerpo de niña, y al pasar luego de mujer a hombre. Por último, veremos cómo ayudar a los niños y adolescentes cuya identidad de género difiere del sexo con que nacieron.

## EL SEXO ANATÓMICO

La palabra *sexo* se usa de tres maneras para describir las diferencias biológicas entre hombres y mujeres. El *sexo anatómico*, como hemos visto, alude a las diferencias evidentes, como los genitales externos o la distribución del vello corporal. El *sexo gonadal* se aplica a la presencia de gónadas masculinas o femeninas, esto es, testículos u ovarios. El *sexo cromosómico* hace referencia a la distribución de los cromosomas sexuales entre hombres y mujeres.

El ADN se distribuye en veintitrés pares de cromosomas (figura 10.1). Cada par se compone de un cromosoma procedente de nuestra madre y otro procedente de nuestro padre. Los cromosomas de cualquier par entre el 1 y el 22 tienen una secuencia de ADN similar, pero no idéntica.

Los dos cromosomas del par 23 —los cromosomas X e Y— son distintos entre sí. Esos cromosomas determinan el sexo anatómico. El cromosoma X, el femenino, tiene básicamente el mismo tamaño que los otros cuarenta y cuatro cromosomas; el cromosoma Y, el masculino, es considerablemente más pequeño. Las mujeres tienen dos copias del cromosoma X, luego genéticamente son XX; los hombres tienen una copia del X y otra del Y, luego genéticamente son XY.



**Figura 10.1.** El genoma humano se compone de veintitrés pares de cromosomas; el par 23 determina el sexo anatómico.

¿Cómo se las arregla el cromosoma Y para generar un varón? En principio, todos los embriones tienen un precursor gonadal indiferenciado que se denomina *cresta genital*. Hacia la sexta o séptima semana de gestación, un gen del cromosoma Y denominado SRY (del inglés, *sex-determining region Y*) inicia el proceso de masculinización indicando a la

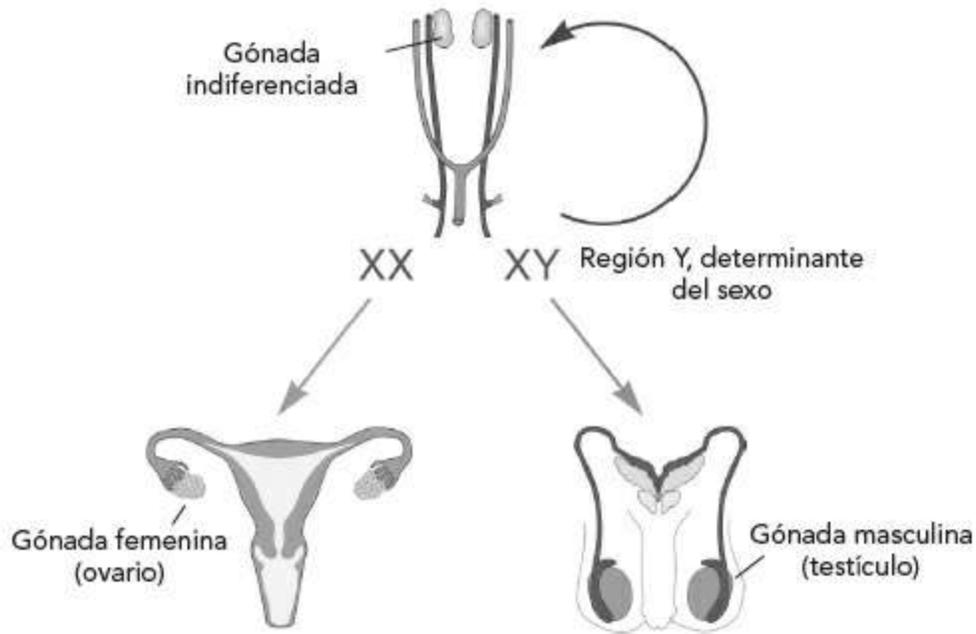
cresta genital indiferenciada que se convierta en testículo (figuras 10.2 y 10.3). Una vez desarrollado el testículo, el destino sexual del embrión se ve consolidado por la acción de hormonas como la testosterona. Hacia la octava semana de gestación, los testículos del feto liberan casi tanta testosterona como los de un adolescente o un adulto. Esa enorme liberación de testosterona es la causante de casi todos los aspectos de la masculinidad, incluyendo la forma del cuerpo y las características del cerebro.

Hacia las seis semanas de gestación, el embrión con dos genes X inicia el proceso de desarrollo sexual femenino: se forman los ovarios, y la diferenciación sexual del cuerpo, así como el desarrollo del cerebro, siguen la vía femenina (figuras 10.2 y 10.3). El embrión no necesita que los ovarios liberen grandes cantidades de hormonas para convertirse en mujer.

#### COMPORTAMIENTO PROPIO DE CADA GÉNERO

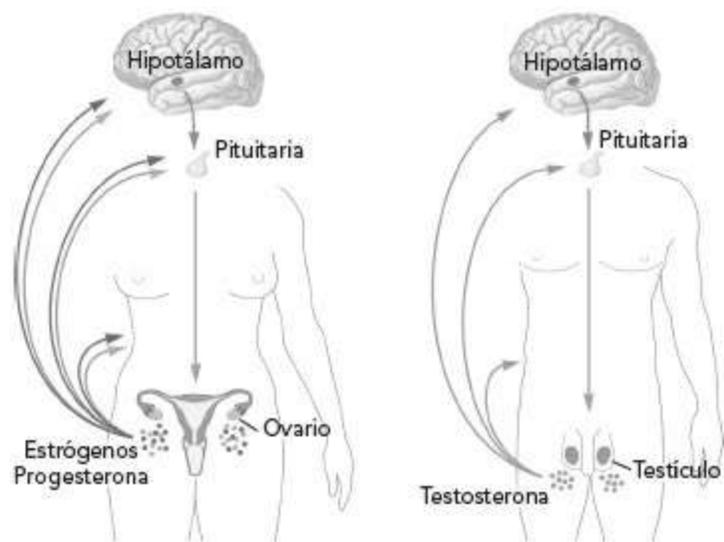
Los animales machos y hembras muestran claras diferencias en cuanto a su comportamiento sexual y social. De hecho, en todas las especies, incluida la nuestra, cada individuo muestra una serie de conductas típicas de su sexo: los machos biológicos se comportan de una manera típica de los machos, y las hembras biológicas se comportan de una manera típica de las hembras.

El comportamiento propio de cada género, sobre todo en lo que se refiere a la sexualidad y la agresividad, es bastante similar entre distintas especies, lo que indica que esas conductas se han conservado cuidadosamente a lo largo de la evolución, y que los circuitos neuronales son también muy similares. Las señales que generan conductas propias de cada género, sin embargo, suelen ser específicas de ciertos seres.



**Figura 10.2.** La diferenciación de un embrión masculino o femenino se produce hacia la sexta o séptima semana de gestación.

En el pájaro carpintero, por ejemplo, solo una señal genera un comportamiento específico del género: una marca negra, parecida a un bigote, en la cara del macho. Si un picamaderos macho ve otro picamaderos con bigote, lo atacará porque supondrá que es un macho. Si le pintas un bigote a un picamaderos hembra, el macho la atacará, y, si tapas el bigote de un picamaderos macho, los otros machos intentarán aparearse con él, dando por supuesto que se trata de una hembra. De manera similar, el comportamiento determinado por el género en los ratones lo provocan unas señales olfativas llamadas *feromonas*, secretadas tanto por machos como por hembras; los seres humanos son especialmente sensibles a las señales visuales o auditivas, lo cual ha sido explotado ventajosamente por la industria pornográfica.



**Figura 10.3.** La liberación de hormonas masculinas o femeninas da lugar a la forma del cuerpo y a las características del cerebro.

Cuando ya sabemos qué señales provocan el comportamiento propio de cada género, entonces podemos estudiar cómo controla el cerebro la exteriorización de esas conductas. Norman Spack, pediatra del Gender Management Service en el Boston Children's Hospital de la Harvard Medical School, ha descubierto que nuestro cuerpo secreta hormonas específicas de cada sexo poco después del parto y durante la pubertad.<sup>1</sup> Esas hormonas son necesarias para moldear el cerebro en lo tocante al género. En los niños, los picos de testosterona son esenciales para el normal desarrollo de los circuitos neuronales que controlan el comportamiento de los varones, especialmente la agresividad. Por el contrario, la liberación de estrógenos en las niñas es una preparación para el apareamiento. Sin esa pronta secreción de estrógenos, se desarrolla otra serie de circuitos conductuales específicos del sexo que afectan en concreto al apareamiento hembra-varón y al comportamiento maternal.

Puesto que los ratones muestran conductas claramente específicas de género, Catherine Dulac, de Harvard, y David Anderson, del California Institute of Technology, pueden usar modernas herramientas genéticas y

moleculares para estudiar los mecanismos cerebrales que controlan esas conductas. Sus investigaciones han revelado interesantes cuestiones acerca del cerebro de los ratones que quizá sean aplicables al cerebro humano.<sup>2</sup>

En primer lugar, los circuitos neuronales que controlan el comportamiento de género de cada sexo están presentes en los dos sexos. Así pues, con independencia del sexo del ratón, su cerebro contiene los circuitos neuronales capaces de provocar el comportamiento masculino y el femenino. Esos circuitos están regulados por las feromonas, es decir, las sustancias hormonales que otros ratones liberan en el entorno. Normalmente, el cerebro de un ratón, cuando detecta una feromona, activa el comportamiento propio de su sexo e inhibe el del sexo contrario. Así pues, en el caso de una ratona se activaría el comportamiento parental o sexual específico de las hembras, inhibiéndose el de los machos, y viceversa. Los experimentos genéticos muestran, sin embargo, que en determinadas circunstancias los ratones machos y hembras exteriorizan conductas atribuibles al sexo contrario. Una ratona con un gen mutante de detección de feromonas se comporta como un ratón y busca compañeras, mientras que un ratón con un gen mutante de detección de feromonas se comporta como una ratona y cuida las crías en lugar de matarlas, como es su costumbre.

En segundo lugar, puesto que el cerebro de un ratón es muy parecido al de una ratona, su comportamiento no está determinado solo por el sexo biológico. Ese hecho es importante porque en ocasiones los animales necesitan mostrar el comportamiento del otro sexo. Los machos son paternos durante un breve período de tiempo después del apareamiento y del nacimiento de las crías, y las hembras de muchas especies montan a sus congéneres como demostración de poder.

La naturaleza bisexual del cerebro se ha observado en peces y reptiles, así como en ratones y otros mamíferos, y se cree que es de gran importancia para el control de la identidad de género en los seres humanos.

Las diferencias estructurales que se observan en el comportamiento de género de los mamíferos, ¿también se dan en nuestro cerebro? La mayor resolución de las resonancias magnéticas y los adelantos tecnológicos revelan que, aunque el cerebro del hombre y el de la mujer comparten muchas características, hay sin embargo diferencias estructurales y moleculares específicas del sexo, o *dimorfismos sexuales*, en varias regiones del encéfalo. Esas diferencias se aprecian en áreas que influyen en el comportamiento sexual y reproductor, pero también se observan en los circuitos neuronales relacionados con la memoria, las emociones y el estrés.

Por tanto, la respuesta es que sí, que en el cerebro humano hay claros dimorfismos sexuales. Lo que no sabemos aún es qué relación tienen esos dimorfismos con el comportamiento de las personas.

En algunos casos, la relación parece bastante clara. Los científicos creen, por ejemplo, que los circuitos neuronales causantes de la erección peniana en los ratones y de la lactación en las ratonas tienen equivalentes en las personas, pero no hay acuerdo sobre qué otros aspectos animales explican el comportamiento humano. Sabemos poco acerca de cómo influyen los dimorfismos sexuales del cerebro en determinadas funciones cognitivas, como la identidad de género. Por otra parte, hemos avanzado poco en lo que se refiere a la búsqueda de diferencias entre la función cognitiva de hombres y mujeres y las diferencias estructurales del cerebro.

El progreso en ese terreno ha sido obstaculizado en parte por la controversia sobre si las diferencias cognitivas entre hombres y mujeres siquiera existen. Algunas personas sostienen que las diferencias propias de cada sexo son producto de ciertas expectativas familiares y sociales. Otras argumentan que las diferencias tienen una base biológica. Si en realidad hay diferencias cognitivas, estas son pequeñas y representan desigualdades entre los promedios de poblaciones masculinas y femeninas muy variables. Dicho de otro modo, los científicos han observado más variaciones dentro de cada sexo que entre los sexos.

La existencia de algunas diferencias físicas entre el cerebro de un hombre y el de una mujer implica que algunos circuitos neuronales también sean diferentes, y que en ocasiones esas diferencias estén directamente relacionadas con la disparidad de conductas. En otros casos, sin embargo, el

comportamiento propio de cada sexo parece deberse a las distintas formas de activar los mismos circuitos básicos. Por tanto, deberíamos preguntarnos: ¿posee nuestro cerebro circuitos neuronales masculinos y femeninos, como el de los ratones, o tiene circuitos para los hombres y para las mujeres?

Las nuevas interpretaciones de la relación entre el dimorfismo sexual del cerebro y la identidad de género tienen su origen en los estudios genéticos. Tales estudios apuntan a que algunas mutaciones de un solo gen establecen una distinción entre el sexo anatómico y el sexo gonadal y cromosómico. Por ejemplo, las niñas con el gen de la hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) están expuestas a un exceso de testosterona durante la vida fetal. Esta enfermedad se suele diagnosticar y corregir poco después del nacimiento, pero el contacto precoz de las niñas con la testosterona está relacionado con posteriores cambios en el comportamiento de género. La niña media con HSC suele preferir objetos y juegos típicos de los muchachos de su misma edad. Un pequeño pero significativo aumento de la incidencia de la orientación homosexual y bisexual también se da en aquellas mujeres que fueron medicadas para tratar la HSC cuando eran pequeñas. Además, un porcentaje significativo de esas mujeres también manifiestan su deseo de vivir como hombres, en consonancia con su identidad de género.

Esos hallazgos indican que las hormonas sexuales que se liberan en el cuerpo antes del nacimiento influyen en el comportamiento de género con independencia del sexo cromosómico y anatómico. Dick Swaab y Alicia García-Falgueras, del Instituto de Neurociencias de los Países Bajos, nos explican por qué. Ambos científicos señalan que la identidad de género y la orientación sexual «se programan en las estructuras cerebrales cuando aún estamos en el útero materno. Sin embargo, puesto que la diferenciación sexual de los genitales se produce durante los dos primeros meses de embarazo y la diferenciación sexual del cerebro comienza durante la segunda mitad de la gestación, ambos procesos son afectables de manera independiente, lo que en ocasiones da como resultado la transexualidad».<sup>3</sup>

De manera similar, dos enfermedades genéticas que afectan a los varones (el síndrome de insensibilidad androgénica completa —CAIS, por sus siglas en inglés— y el déficit de 5-alfa-reductasa de tipo 2) suelen dar lugar a genitales externos feminizados. Los niños con una de estas

enfermedades suelen ser educados como niñas por equivocación hasta la pubertad, pero en ese momento de la vida los trastornos toman caminos diferentes. Los síntomas del déficit de 5-alfa-reductasa de tipo 2 se deben a un defecto en el procesamiento de la testosterona, no en su producción, y normalmente se limitan al desarrollo de los genitales externos. Al llegar a la pubertad, el aumento descomunal de la testosterona hace que los varones presenten características masculinas: distribución del vello corporal, musculatura y genitales externos típicos de los hombres. Durante esa fase, muchos adolescentes deciden adoptar el género masculino. Por el contrario, el CAIS se debe a un defecto de los receptores de andrógenos. Los jóvenes que padecen esa enfermedad buscan ayuda médica al comprobar que no tienen la menstruación. En consonancia con su aspecto feminizado, casi todos ellos tienen identidad de género femenina y preferencia sexual por los hombres. A veces piden que se les extirpen los testículos y que se les suministren hormonas femeninas complementarias.

#### LA IDENTIDAD DE GÉNERO

La identidad de género, como hemos visto, empieza a manifestarse durante la infancia y no depende del sexo anatómico. Por eso algunas personas, incluso de pequeñas, se sienten atrapadas en un cuerpo que no les corresponde; se espera de ellas que se comporten de una manera, pero quieren comportarse de otra. A menudo, los transgénero se cambian de sexo —social, hormonal o quirúrgicamente, o de las tres formas— para adaptarse a su identidad de género. Podemos verlo en las historias personales de Ben Barres (figura 10.4), que nació transgénero y con el tiempo decidió hacer una transición quirúrgica de mujer a hombre, y en la de Bruce Jenner, que pasó de hombre a mujer.



**Figura 10.4.** Barbara/Ben Barres.

Ben nació en 1955 con el nombre de Barbara Barres y se cambió de sexo en 1997. Es un neurólogo de prestigio que ocupó la cátedra de neurobiología de la Universidad Stanford desde 2008 hasta 2017. En 2013 se convirtió en el primer científico abiertamente transexual invitado a formar parte de la Academia Nacional de Ciencias.

No es por tanto de extrañar que Deborah Rudacille, cuando publicó su libro sobre sexo anatómico e identidad de género en 2006 —*The Riddle of Gender*— incluyera una conversación con Barres en el primer capítulo.<sup>4</sup>

Siempre pensé que era un niño..., desde que tengo memoria. Quería jugar con juguetes de niños, jugar con mi hermano y sus amigos, pero no con mi hermana. Siempre me regalaban juguetes de niña, como la Barbie. [...] Tenía tantas ganas de ser un «lobezno», de pertenecer a los Boy Scouts. Pero siempre me metían con las niñas exploradoras, a las que no soportaba. Siempre estábamos haciendo galletas, y yo lo que quería era ir de acampada. [...]

El otro día precisamente me acordaba [...] de la jefa de las Girl Scouts diciéndome a gritos: «¿Por qué tienes que ser diferente, Barbara? ¿Por qué siempre tienes que ser diferente?». Y me lo preguntaba completamente desquiciada. Yo estaba asombrado, porque siempre me había portado bien. Siempre sacaba buenas notas y no me metía en líos. No intentaba hacer nada malo. [...] Entonces, como me asusté tanto, empecé a pensar que estaba haciendo algo distinto de las otras niñas.

Cuando en la pubertad empezaron a salirle pechos, que intentaba ocultar con ropa holgada «para que no se notaran», Barres se sentía cada vez más avergonzado:

Tenía la sensación de estar en un cuerpo que no era el mío. Empecé a sentirme muy incómodo y a pensar que me sentiría así el resto de mi vida porque había que llevar vestidos. Si eres médico, tienes que llevar un vestido para ir al hospital. Tienes que llevar un vestido para ir a los funerales y las bodas. ¡Mira que ir a la boda de mi hermana con aquel vestido de flores! Aquellas son algunas de las experiencias más traumáticas de mi vida.

Y ese desasosiego (porque me cambié de sexo hace pocos años) me ha acompañado casi toda la vida. Simplemente esa desagradable sensación de ser mujer... en todos los aspectos. Pero yo no lo entendía y por eso estaba siempre tan perdido.<sup>5</sup>

Cuando estaba en la universidad, le diagnosticaron agenesia mülleriana, una enfermedad congénita que se caracteriza por la ausencia de vagina y útero, aun en presencia de ovarios. Las jóvenes que padecen esa enfermedad se suelen identificar como mujeres y en ocasiones se someten a una intervención quirúrgica a fin de crear una vagina. Para Barres, que nunca se había sentido mujer, la situación era diferente:

Recuerdo que aquellos médicos hablaban de construir una vagina artificial, pero sin pedirme mi opinión en ningún momento. Nunca me preguntaron qué me parecía la idea. [...] Iban y venían, pero nunca me preguntaban cómo me sentía. ¡Y yo tenía sentimientos! Me sentía muy confuso porque no sabía qué pretendían, y porque en realidad yo no me sentía mujer, y porque no tenía especial interés en que me pusieran una vagina. Pero, por otra parte, yo era una chica y por tanto debía tener vagina. Parecía no haber alternativa.<sup>6</sup>

Barres se graduó en el Massachusetts Institute of Technology y estudió en la Facultad de Medicina de Dartmouth. Se doctoró en neurobiología en Harvard y se unió al cuerpo docente de la Universidad de Stanford en 1993. En 1997 tomó la difícil decisión de someterse a una operación de cambio de sexo. Barres explica cómo sucedieron las cosas:

He aquí un médico. Llevo toda la vida confuso respecto a mi género. [...] Y entonces leí aquel artículo [acerca de James Green, un conocido activista transexual], y era más que evidente. Y tan conmovedor. Era como si estuviera contando la historia

de mi vida. Y en el artículo mencionaba la clínica que hay al final de la calle [...], así que me puse en contacto con ellos [...] y acto seguido ya me estaban examinando y diciendo: «Eres un caso de manual. ¿Te gustaría cambiarte de sexo?».

Durante unas semanas estuve muy estresado porque no paraba de pensar: «¿Realmente quiero hacerlo?». [...] No se me da bien explicar cómo me sentía, pero estuve sin dormir muchas noches y tenía ganas de suicidarme... es como si mi vida estuviera dividida en dos partes. La parte personal, que era muy molesta, y la parte profesional, que siempre ha sido muy agradable.

De modo que, cuando fui a la clínica, tenía la sensación de que debía elegir entre aquello o el suicidio. No veía más opciones. Y todo ocurrió muy deprisa. A los pocos meses de la exploración ya estaba hormonándome, y luego, unos meses más tarde, me extirparon los ovarios.<sup>7</sup>

Según dijo Barres más adelante: «Creí que tenía que decidir entre identidad y carrera profesional. Me cambié de sexo pensando que probablemente mi carrera se había acabado. [...] Por suerte, mis colegas médicos me ayudaron muchísimo, y me di cuenta de que mis miedos eran mucho peores que la realidad».<sup>8</sup> Barres le contó a Rudacille: «Sé que tuve ese problema de género, que lo afronté y que lo resolví. Lo más importante es que he sido feliz. He sido muy feliz. Ahora disfruto de la vida».

Cuando le preguntaron si la identidad de género es física o mental, biológica o social, Barres respondió:

Creo que el género tiene algo de bimodal. De biológicamente bimodal, porque es importante para la evolución y todas las especies lo tienen. Machos y hembras están programados de manera diferente, y todo depende de las hormonas, y, si nos fijamos en el comportamiento, el de los machos es distinto del de las hembras, y no creo que todo se reduzca a lo social. De hecho, las mejores demostraciones provienen de los transexuales. Si nos fijamos en los transexuales que pasan de mujer a hombre y en los resultados de sus test espaciales antes y después de la testosterona, [...] observamos que los transexuales que pasan de mujer a hombre se vuelven más masculinos en cuanto a sus capacidades espaciales después de la testosterona. Por tanto, es evidente que las hormonas controlan algunos aspectos del género.

[...] Pero en cualquier espectro tiene que haber puntos intermedios. Creo que eso es la biología; es nuestra esencia. Yo diría que muchos transexuales piensan lo mismo porque, si no, ¿por qué sienten desde que nacen que algo no cuadra? ¿Por qué no se acostumbran a ser como son? Eso no tiene que ver con el trato que me dio la sociedad. Eso sale de dentro.<sup>9</sup>

Bruce Jenner hizo una transición diferente: de un atleta musculoso a una mujer. Jenner era un excelente jugador de rugby en la universidad, pero una grave lesión de rodilla le impidió volver a los estadios. L. D. Weldon, entrenador del equipo estadounidense olímpico de decatión, lo convenció para que practicara esa modalidad de atletismo.

Con Weldon como entrenador, Jenner llegó a ganar la medalla de oro de decatión en los Juegos Olímpicos de Montreal, en 1976. Puesto que el decatión exige tantas cualidades físicas, el ganador de la medalla de oro es considerado extraoficialmente «el mejor atleta del mundo». Jenner no solo ganó, sino que batió los récords existentes. Posteriormente, fue comentarista para las cadenas NBC y ABC, apareció con regularidad en el programa *Good Morning America* y se convirtió en un famoso tertulio. Su éxito lo lanzó al estrellato en el cine y la televisión.

Al principio Jenner se presentaba en público como hombre, pero en abril de 2015 anunció que era transgénero y cambió su nombre de pila por el de Caitlyn. En julio de 2015 apareció en la portada de la revista *Vanity Fair* y protagonizó una serie de televisión titulada *I Am Cait [ Yo soy Cait]*, que se centraba en su transición de género. El nombre de Caitlyn y el cambio de género se hicieron oficiales el 25 de septiembre de 2015. Jenner describió su vida de la siguiente manera: «Imagínate negando tu propia alma. A eso añádele las casi imposibles esperanzas que la gente ha depositado en ti porque eres la personificación del “atleta estadounidense”». <sup>10</sup> Tras revelar su verdadera identidad, Caitlyn se ha convertido en productora ejecutiva de *I Am Cait*, programa que ha sido aplaudido por sensibilizar al público sobre las cuestiones que afectan a las personas transgénero.

#### NIÑOS Y ADOLESCENTES TRANSGÉNERO

Para los niños transgénero que piensan que su cuerpo es del sexo equivocado, la pubertad llega a ser tremendamente triste y angustiada, como lo fue para Ben Barres. Con el fin de aliviar ese trauma psicológico, los médicos prescriben cada vez más fármacos para detener la pubertad hasta que los

adolescentes estén en condiciones de someterse a una terapia de sustitución hormonal, habitualmente a los dieciséis años de edad. Pero aún no se conocen bien los efectos secundarios de esos medicamentos.

Un estudio que se está llevando a cabo en Estados Unidos intenta aclarar cuándo y cómo conviene ayudar a los adolescentes que no quieren seguir teniendo el sexo que se les asignó al nacer. Dicho estudio, financiado por los Institutos Nacionales de Salud, pretende seleccionar a unos trescientos adolescentes que se consideran transgénero y hacerles un seguimiento durante al menos cinco años. Este proyecto constituirá el estudio más amplio sobre los jóvenes transgénero que se ha realizado hasta hoy, y el segundo en cuanto a los efectos psicológicos que conlleva la dilación de la pubertad. También será el primero en analizar las consecuencias médicas de tales actuaciones. Un grupo se encargará de los inhibidores de la pubertad al comienzo de la adolescencia, y otro de las hormonas de sustitución.

Cuando alcanzan la pubertad, el 75% de los niños que dudan de su género se identificarán con el que se les asignó al nacer. Sin embargo, los que se consideran transgénero en la adolescencia casi siempre mantienen la misma actitud. Algunas personas cuestionan la administración de fármacos inhibidores de la pubertad cuando no se conocen bien sus efectos secundarios. Pero negar a los adolescentes la posibilidad de cambiar de identidad sexual, privándolos de la medicación, es poco ético, en opinión de muchos de los que investigan este tipo de tratamientos. Según esos investigadores, dejar de tratar a los adolescentes no es simplemente ser neutral; también significa ponerlos en peligro.

La Sociedad de Endocrinología está actualizando su normativa para el tratamiento de los jóvenes transgénero. Stephen Rosenthal, pediatra endocrinólogo de la Universidad de California en San Francisco y promotor de la iniciativa, espera que esas directrices, que hoy en día aconsejan posponer la terapia de sustitución hormonal hasta los dieciséis años, sean más flexibles en el futuro, pues muchos niños alcanzan la adolescencia antes de esa edad. Otro cambio en la normativa quizá anime a los niños a vivir el género con el que se identifican antes de la pubertad. Esa posibilidad tiene

cada vez más aceptación, dice Diane Ehrensaft, psicóloga de la Universidad de California en San Francisco, pero sigue siendo controvertida.<sup>11</sup> Muchos psicólogos desaconsejan esa transición social antes de los dieciséis años.

Con independencia del enfoque que se dé a la identidad de género, afirma Simona Giordano, especialista en bioética de la Universidad de Mánchester, los médicos y las familias deberían ayudar a los niños a comprender qué están experimentando. «Hacer esa transición física y social requiere mucha paciencia.»<sup>12</sup>

## MIRAR AL FUTURO

La diferenciación social del cerebro es un amplio e importante campo de estudio que está empezando a descifrar los circuitos neuronales que dirigen el comportamiento específico de cada sexo, incluidos ciertos aspectos cognitivos de la conducta, tales como la identidad de género. Ahora sabemos, por ejemplo, que la identidad de género tiene un fundamento biológico y que puede diferir del sexo anatómico durante el desarrollo prenatal. Por otra parte, como señalan Swaab y García-Falgueras: «No hay pruebas de que el entorno social después del nacimiento ejerza efecto alguno en la identidad de género o la orientación sexual».<sup>13</sup>

Si prestamos más atención a la biología de la identidad de género, nos haremos una idea más clara del alcance de la sexualidad humana y, por tanto, aceptaremos y comprenderemos mejor a los hombres y mujeres transgénero. Así entenderemos qué quiere decir un joven cuando afirma que «está en otro cuerpo» y podremos ayudarlo a transitar hacia la edad adulta.

## La conciencia: el gran misterio sin resolver del cerebro

Francis Crick, el biólogo más prestigioso de nuestro tiempo, consagró los últimos treinta años de su vida a investigar cómo surge la conciencia desde los entresijos del cerebro. «Las alegrías y las penas, los recuerdos y las aspiraciones, el concepto de identidad personal y de libre albedrío, no son en el fondo otra cosa que el comportamiento de un enorme conjunto de neuronas y sus moléculas correspondientes», escribió Crick en 1994, en *La búsqueda científica del alma*.

Sin embargo, Crick avanzó relativamente poco en cuanto a la comprensión de los mecanismos de la conciencia, por lo que hoy en día, su unidad —el conocimiento de nuestra propia identidad— sigue siendo el gran misterio del cerebro. No hay una opinión generalizada de la conciencia como concepto filosófico, pero casi todas las personas que la investigan, y que han explorado sus trastornos, no piensan en ella como una función unitaria de la mente, sino como diferentes estados en diferentes contextos.

Una de las aportaciones más sorprendentes del conocimiento moderno de los estados de conciencia es que Sigmund Freud tenía razón: no es posible comprender la conciencia sin antes entender que una serie de complejos procesos inconscientes impregnan el pensamiento consciente. La percepción consciente depende en su totalidad de procesos inconscientes. Así pues, mientras nos adentramos en el misterio de la conciencia, recordemos lo que la exploración de los trastornos del cerebro nos ha enseñado acerca del procesamiento mental. Ahora sabemos que el cerebro utiliza procesos conscientes e inconscientes para construir una representación interna del mundo exterior, y que esa idea orienta el comportamiento y los pensamientos.

Si los circuitos neuronales están dañados, experimentaremos el mundo de manera diferente que otras personas, tanto en el plano consciente como en el inconsciente.

La nueva biología de la mente —la unión de la psicología cognitiva con la neurociencia— ha creado una nueva forma de entender la conciencia. Como veremos en este capítulo, los científicos han utilizado las imágenes cerebrales para explorar diferentes estados de conciencia, revelando algunos de los mecanismos con los que el cerebro da lugar a la mente. Volveremos a hablar de la toma de decisiones, pero no desde el punto de vista de los errores morales, sino del uso que hacemos de los procesos conscientes e inconscientes. De paso, analizaremos la dudosa colaboración de la economía con la biología celular en lo que atañe a la toma de decisiones. Finalmente, examinaremos la aportación del psicoanálisis a nuestra comprensión de los procesos mentales, y veremos cómo este método adquiere renovado vigor y utilidad al interactuar con la nueva biología de la mente.

#### EL CONCEPTO FREUDIANO DE LA MENTE

Freud dividió la mente humana en elementos conscientes e inconscientes. La mente consciente, el yo, está en contacto directo con el mundo exterior a través de los sistemas sensoriales correspondientes a la vista, el oído, el tacto, el gusto y el olfato. El yo se guía por la realidad, es decir, por lo que Freud denominaba *principio de realidad*, y se ocupa de la percepción, el razonamiento, la planificación de acciones y la experimentación de placer y dolor, sensaciones estas que nos permiten aplazar la satisfacción. Freud se dio cuenta posteriormente de que el yo también tiene un elemento inconsciente, como veremos luego.

La mente inconsciente, el ello, no está gobernada por la lógica o la realidad, sino por el *principio de placer*, esto es, por la búsqueda del placer y la evitación del dolor. Freud, al principio, describió la conciencia como una sola entidad compuesta básicamente por instintos que desconocemos, pero que aun así influyen en nuestro comportamiento y en nuestras experiencias. Freud consideraba que los instintos eran la principal fuerza motriz de todas

las funciones mentales. Aun sosteniendo que hay un número infinito de instintos, Freud los redujo a unos pocos, dividiéndolos en dos grandes grupos. *Eros*, el instinto de vida, abarca todos los que tienen que ver con el erotismo y la conservación; *Tánatos*, el instinto de muerte, engloba todos los relativos a la crueldad, la agresividad y la autodestrucción. Por tanto, Freud no afirmaba que todos los actos humanos tienen una motivación sexual. Los que proceden de *Tánatos* no están relacionados con el sexo; además, como veremos, los instintos de vida y muerte se pueden fusionar.

Más adelante, Freud llevó la idea de mente inconsciente más allá del ello, o inconsciente instintivo, añadiendo un segundo elemento, el *superyó*. El *superyó* es el elemento ético de la mente y el que da forma a la conciencia. Freud completó su modelo estructural agregando un tercer elemento, el *preconsciente*, que ahora recibe a veces el nombre de *inconsciente adaptativo*. Ese tercer elemento forma parte del yo y procesa, sin que nos demos cuenta, la información que necesita la conciencia (figura 11.1). Así pues, Freud consideraba que gran parte de los procesos cognitivos superiores tienen lugar de manera inconsciente, sin que nos percatemos de nada y sin que podamos reflexionar sobre ellos. Más adelante, en este capítulo, volveremos a hablar del inconsciente adaptativo y de su papel en la toma de decisiones.



**Figura 11.1.** Modelo estructural de la mente, según Freud.

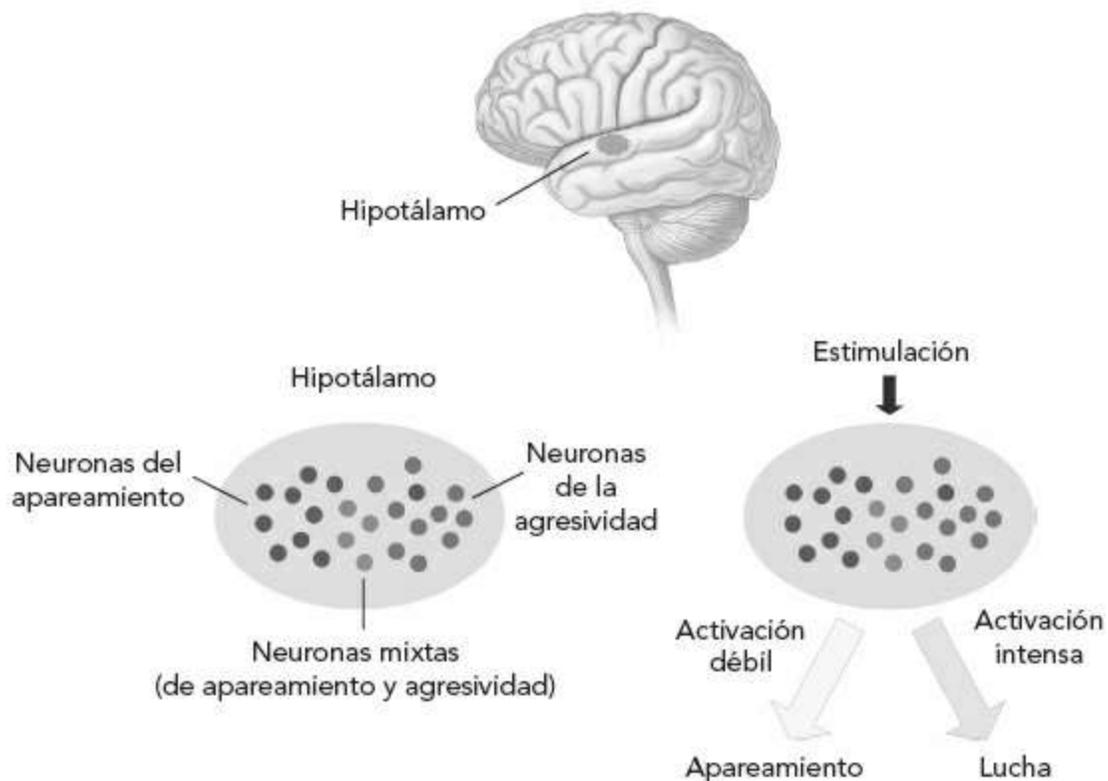
Freud dedicó gran parte de su obra al estudio del ello —el almacén inconsciente de deseos inadmisibles, recuerdos traumáticos y emociones dolorosas— y al análisis de la represión, es decir, el mecanismo de defensa que impide la entrada de esas emociones en el pensamiento consciente. Los neurólogos están empezando a investigar el fundamento biológico de algunos instintos, las poderosas fuerzas telúricas que conforman las motivaciones, el comportamiento y la toma de decisiones.

Investigando la neurobiología del comportamiento emocional, David Anderson, del California Institute of Technology, a quien mencionamos en el capítulo 10, ha descubierto algunos fundamentos biológicos de dos instintos que identificó Freud —el erotismo y la agresividad—, así como la fusión de dichos instintos.<sup>1</sup>

Sabemos desde hace algún tiempo que la amígdala organiza las emociones y que está comunicada con el hipotálamo, esto es, la región del cerebro que controla conductas instintivas tales como la crianza, la alimentación, el apareamiento, el miedo y la agresividad (figura 11.2). Anderson ha encontrado en el hipotálamo un núcleo o conjunto de neuronas

que contiene dos poblaciones neuronales distintas: una regula la agresividad y la otra el sexo y el apareamiento. Aproximadamente el 20% de las neuronas localizadas en el límite entre las dos poblaciones puede estar activo indistintamente durante el apareamiento o la lucha, lo que indica que los circuitos cerebrales que regulan esos comportamientos están estrechamente relacionados.

¿Cómo es posible que dos comportamientos mutuamente excluyentes — el apareamiento y la lucha— dependan de la misma población de neuronas? Anderson descubrió que la diferencia estriba en la intensidad del estímulo aplicado a esas neuronas. La estimulación sensorial débil, como los juegos preliminares, propicia el apareamiento, en tanto que la estimulación intensa, como el peligro, favorece la agresividad.



**Figura 11.2.** Los dos grupos de neuronas del hipotálamo que regulan el apareamiento y la agresividad están muy relacionados entre sí.

La proximidad de las regiones que intervienen en la sexualidad y la agresividad, y la zona intermedia, sirven para explicar por qué esos dos impulsos instintivos se fusionan con tanta facilidad, como sucede, por ejemplo, durante el arrebatamiento sexual, esto es, el placer adicional que algunas parejas obtienen de la relación sexual tras una discusión.

#### LA VISIÓN PSICOLÓGICO-COGNITIVA DE LA CONCIENCIA

La psicología cognitiva moderna no enfoca la mente como lo hizo Freud. En vez de centrarse en los instintos, lo que más le interesa es saber cómo lleva a cabo el inconsciente una serie de procesos cognitivos sin que nos percatemos de ellos. Pero, antes de explorar la cognición inconsciente, fijémonos en cómo ven la conciencia los psicólogos cognitivos.

Los psicólogos cognitivos, cuando se refieren a la conciencia, hablan de diferentes estados en diferentes contextos: despertar del sueño, ser consciente de la llegada de alguien, percibir con los sentidos y planificar y ejecutar acciones voluntariamente. Para comprender esos distintos estados, debemos analizar la experiencia consciente desde dos perspectivas independientes, pero superpuestas.

La primera perspectiva es el *estado de agitación general del cerebro*; por ejemplo, estar despierto frente a estar profundamente dormido. Desde esta perspectiva, el *nivel de conciencia* alude a distintos estados de alerta y excitación, desde el despertar hasta el pensamiento consciente normal, pasando por la vigilancia y la atención, mientras que la *falta de conciencia* hace referencia a circunstancias tales como el sueño, el coma y la anestesia general.

La segunda perspectiva es el *contenido del procesamiento durante el estado de excitación del cerebro*; por ejemplo, sentir hambre, ver un perro u oler canela. Desde la perspectiva del contenido, debemos determinar qué aspectos de la información sensorial se procesan de manera consciente y cuáles de manera inconsciente, así como las ventajas e inconvenientes de cada tipo de procesamiento.

Esas dos perspectivas están claramente relacionadas: a menos que estemos despiertos, no podemos procesar los estímulos sensoriales ni consciente ni inconscientemente. Así pues, comenzaremos examinando la biología de la vigilia.

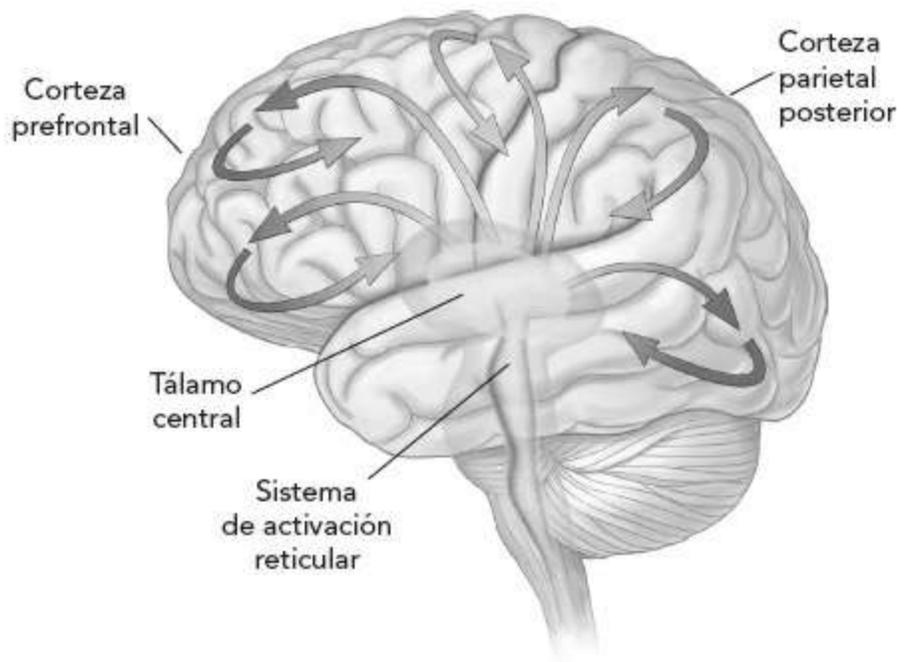
Hasta hace poco tiempo se consideraba que la vigilia —excitación y vigilancia— era el resultado de la entrada de información en la corteza cerebral: cuando el aporte sensorial está desactivado, nos quedamos dormidos. En 1918 Constantin von Economo, un psiquiatra y neurólogo austríaco que investigaba la pandemia de la gripe, tuvo varios pacientes que estaban en coma antes de morir. Cuando les hizo la autopsia, descubrió que los sistemas sensoriales se encontraban prácticamente intactos, pero que una región del tronco encefálico estaba dañada, a la que denominó *núcleo de la vigilia*.

El descubrimiento de Von Economo fue verificado empíricamente en 1949 por Giuseppe Moruzzi, científico italiano de gran renombre, y por Horace Magoun, un fisiólogo estadounidense. Experimentando con animales, ambos descubrieron que el hecho de cortar los circuitos neuronales que discurren entre los sistemas sensoriales y el cerebro —en concreto, los circuitos que regulan el tacto y la propiocepción— no afecta en modo alguno a la conciencia, que es el estado de vigilia. Sin embargo, las lesiones en una región del tronco encefálico —el núcleo de la vigilia— dan lugar al estado de coma. Por otra parte, la estimulación de esa región despertaría a cualquier animal que estuviera durmiendo.

Moruzzi y Magoun se dieron cuenta de que el cerebro contiene un sistema —al que denominaron *sistema de activación reticular*— que se extiende desde el tronco encefálico y el mesencéfalo hasta el tálamo, y desde el tálamo hasta la corteza cerebral. Este sistema transporta la información procedente de los diversos sistemas sensoriales, la cual es necesaria para el estado consciente, y la distribuye de manera difusa por el córtex (figura 11.3). Pero el sistema de activación reticular, aunque es necesario para la vigilia, no se ocupa del contenido del procesamiento consciente, esto es, del contenido de la conciencia.

La corteza cerebral regula el contenido de la conciencia. John Searle, catedrático emérito de filosofía en la Universidad de California, en Berkeley, argumenta que, aunque a veces se dice que la conciencia es difícil de definir, el sentido común la define con facilidad. La conciencia es el estado de percepción o sensibilidad. Se pone en marcha por la mañana cuando nos despertamos y sigue funcionando todo el día hasta que nos acostamos otra vez por la noche o nos quedamos inconscientes de otro modo.

La conciencia tiene tres características notables. La primera es el *sentimiento cualitativo*: escuchar música no es lo mismo que oler un limón. La segunda es la *subjetividad*: la conciencia tiene lugar dentro de mí. Estoy seguro de que a ti te ocurre algo semejante, pero mi relación con mi propia conciencia no es como mi relación con nadie más. Sé que sientes dolor cuando te quemas la mano, pero eso es porque estoy observando tu comportamiento, no porque esté experimentando tu dolor. A mí solo me duele cuando me quemo yo. La tercera característica es la *unidad de la conciencia*: yo experimento la sensación de la camisa rozándome el cuello y el sonido de mi voz, y la imagen de los que están sentados a la mesa como parte de una sola conciencia unificada —«mi» experiencia—, y no como un revoltijo de estímulos sensoriales.



**Figura 11.3.** El sistema de activación reticular distribuye la información sensorial, necesaria para la conciencia, desde el tronco encefálico hasta la corteza cerebral.

Searle continúa diciendo que hay dos problemas con respecto a la conciencia; uno fácil y otro difícil. El problema fácil consiste en determinar qué procesos biológicos guardan correlación con el estado de conciencia. En la actualidad, científicos como Bernard Baars y Stanislas Dehaene están empezando a investigar tales *correlatos neuronales de la conciencia* por medio de las imágenes cerebrales y otras técnicas modernas. Volveremos a hablar de su trabajo más adelante.

El problema difícil, según Searle, consiste en averiguar cuál es la relación entre el estado de conciencia y la experiencia consciente. Sabemos que todas las experiencias que tenemos —el olor de una rosa, el sonido de una sonata de Beethoven, la angustia del hombre postindustrial ante el capitalismo salvaje— dependen del ritmo variable de las detonaciones neuronales. Pero ¿esos procesos neuronales, esos correlatos de la conciencia, «originan» en realidad la conciencia? De ser así, ¿cómo? Y ¿para qué necesita la experiencia consciente esos procesos biológicos?

En teoría, deberíamos ser capaces de determinar si los correlatos neuronales originan la conciencia utilizando los métodos habituales: comprobar si la conciencia puede activarse activando los correlatos neuronales de la conciencia, y comprobar si la conciencia puede desactivarse desactivando los correlatos neuronales de la conciencia. Aún no estamos preparados para eso.

#### LA BIOLOGÍA DE LA CONCIENCIA

Hermann von Helmholtz, médico y psicólogo alemán, fue el primero en darse cuenta, en el siglo XIX, de que el cerebro reúne unidades básicas de información procedentes de los sistemas sensoriales y de manera inconsciente saca conclusiones de ellas. De hecho, el cerebro es capaz de sacar conclusiones complejas a partir de muy poca información. Cuando miras una

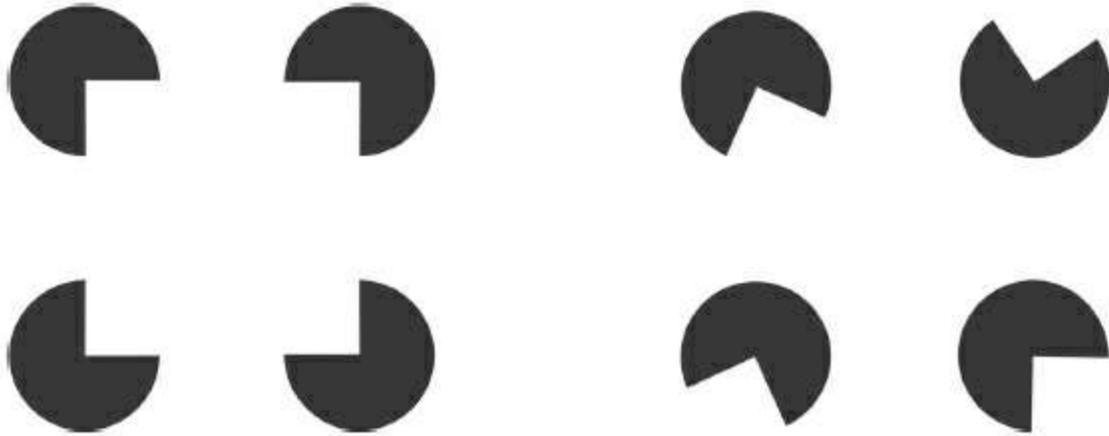
serie de líneas negras, por ejemplo, las líneas en sí no significan nada; pero, si empiezan a moverse —sobre todo hacia delante—, el cerebro en seguida ve a una persona caminando.

Helmholtz también se percató de que el procesamiento inconsciente de la información no es solo reflexivo o instintivo, sino también adaptativo, pues nos ayuda a sobrevivir en el mundo. Además, el inconsciente también es creador. Abarca información de distinto tipo y se la entrega a la conciencia, usando tanto la información almacenada en la memoria como la que está siendo percibida. El cerebro recibe esa información parcial, la compara con experiencias anteriores y forma un juicio más racional y reposado.

Freud retomó esa sorprendente teoría. Le interesaba un grupo de enfermedades denominadas *afasias*, es decir, diversos defectos del habla, e hizo una curiosa observación: no elegimos de manera consciente las palabras que vamos a usar. No formamos de manera consciente estructuras gramaticales. Todo sucede de un modo inconsciente; nosotros simplemente hablamos. De hecho, cuando hablamos, conocemos la idea general de lo que vamos a decir, aunque no sepamos con exactitud qué vamos a decir hasta que lo decimos.

De manera similar, cuando miramos una cara, no vemos conscientemente dos ojos y dos cejas, y dos orejas y una boca, y luego decimos: «Ah, sí, es Fulanito». El reconocimiento es automático. Por tanto, la pregunta de Freud quizá podría formularse así: «¿Cuál es la naturaleza de toda esa integración que nos permite reconocer un elemento complejo?».

Para responder a esa pregunta, fijémonos en la figura 11.4. En el lado izquierdo parece haber un cuadrado blanco sobre cuatro discos negros; en el lado derecho parece haber cuatro discos negros, a cada uno de los cuales le falta un trozo. Tu cerebro, que está acostumbrado a dar sentido a las experiencias perceptivas, te dice que a la izquierda estás viendo un cuadrado blanco sobre cuatro discos negros. Pero en realidad ese cuadrado blanco no está ahí. Lo ha creado tu cerebro. Te das cuenta de ello cuando miras los cuatro discos negros de la derecha. Además, tu cerebro crea incluso una diferencia entre la blancura del cuadrado que hay sobre los discos y la del fondo: una diferencia que tampoco existe.



**Figura 11.4.** El cuadrado de Kanizsa: el pensamiento consciente crea líneas implícitas (izquierda) donde no las hay.

El psicólogo cognitivo Bernard Baars pensó que la integración cerebral de los procesos conscientes e inconscientes —la interpretación mental de lo que vemos— tal vez podría investigarse de manera empírica, si pudiéramos relacionarla de algún modo con los progresos de la neurociencia. Y se propuso investigarla.

#### EL ÁREA DE TRABAJO GLOBAL

Tras diseñar y dirigir una serie de experimentos que utilizaban imágenes cerebrales para estudiar la percepción visual, Baars elaboró en 1988 la *teoría del área de trabajo global*.<sup>2</sup> Según esa teoría, la conciencia implica la difusión de información previamente inconsciente (preconsciente) a través de la corteza cerebral. Baars sugiere que el área de trabajo global abarca un sistema de circuitos neuronales que se extiende desde el tronco encefálico hasta el tálamo, y desde este hasta el córtex.

Con anterioridad a Baars, la cuestión de la conciencia era tabú entre los psicólogos experimentales más rigurosos porque se consideraba que ese tipo de problemas no podían resolverse de manera científica. Ahora nos damos cuenta, sin embargo, de que la psicología dispone de muchísimas técnicas para examinar la conciencia en el laboratorio. Básicamente, un experimento

puede utilizar cualquier estímulo —la imagen de una cara o una palabra—, cambiar un poco las circunstancias y hacer que nuestra percepción entre y salga de la conciencia a voluntad. Por ejemplo, si te enseño la foto de una cara seguida muy deprisa de una imagen diferente, que «enmascara» el rostro, no percibirás la cara de manera consciente. Pero si te muestro la misma fotografía durante varios segundos, en seguida la percibirás conscientemente.

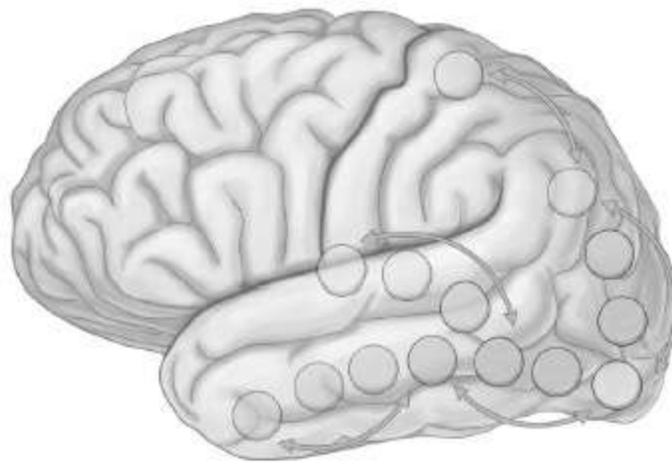
Esa era una nueva forma psicológico-cognitiva de comprender la conciencia, combinando la psicología de la percepción consciente con la neurociencia de las señales enviadas desde el tálamo a toda la corteza cerebral. Los dos enfoques son inseparables. Sin una buena psicología del estado de conciencia, no podemos hacer progresos en la biología de la difusión de información, y, sin la biología, nunca llegaremos a entender los mecanismos ocultos de la conciencia.

El neurocientífico cognitivo francés Stanislas Dehaene extrapoló el modelo psicológico de Baars al modelo biológico.<sup>3</sup> Dehaene descubrió que lo que percibimos como un estado consciente es el resultado de un conjunto de circuitos neuronales que seleccionan unos datos, los amplifican y los distribuyen por la corteza cerebral. La teoría de Baars y los hallazgos de Dehaene muestran que tenemos dos formas distintas de pensar en las cosas: una es inconsciente e implica percepción; la otra es consciente e implica la difusión de la información percibida.

Dehaene ideó una forma de representar la conciencia comparando el procesamiento inconsciente con el consciente.<sup>4</sup> Para ello, se proyectan rápidamente en una pantalla las palabras *uno, dos, tres, cuatro*. Aunque se proyecten muy deprisa, puedes verlas. Pero cuando se proyecta una forma justo antes y justo después de la última palabra, *cuatro*, da la impresión de que esta desaparece. Sigue estando en la pantalla, sigue estando en tu retina, y el cerebro la está procesando..., pero tú no eres consciente de ello.

Profundizando un poco más, Dehaene coloca las palabras justo en el umbral de la conciencia para que la mitad de las veces digas que las has visto y la mitad de las veces digas que no. Tu percepción es meramente subjetiva. La realidad objetiva de las palabras es exactamente la misma, tanto si crees haberlas visto como si no.

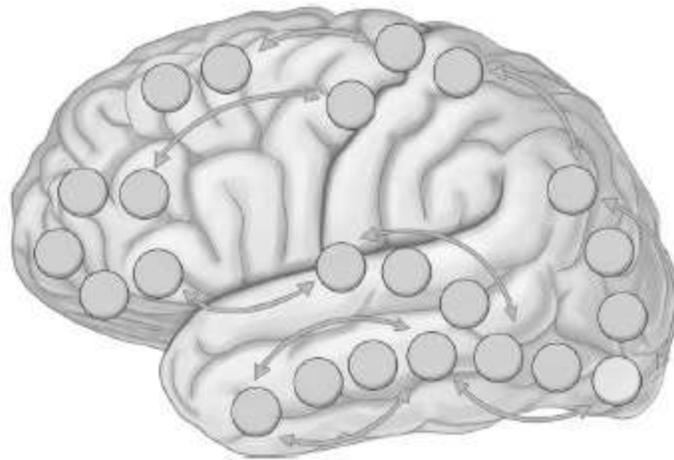
¿Qué ocurre en el cerebro cuando vemos una palabra de manera subliminal, es decir, por debajo del nivel de la conciencia? En primer lugar, la corteza visual se vuelve muy activa. Se trata de una actividad neuronal inconsciente: la palabra que hemos visto alcanza el centro de procesamiento visual primario de la corteza cerebral, pero, al cabo de doscientos o trescientos milisegundos, desaparece lentamente sin alcanzar los centros superiores del córtex (figura 11.5). Hace treinta años, preguntados por si las percepciones inconscientes llegan a la corteza cerebral, los neurólogos habrían dicho que no, porque creían que cualquier información que llegase al córtex se adentraría automáticamente en la conciencia. En realidad, sin embargo, cuando una percepción se vuelve consciente ocurre algo muy distinto.



**Figura 11.5.** Percepción subliminal: la actividad del córtex visual se extingue antes de alcanzar regiones superiores del cerebro.

La percepción consciente también se inicia con signos de actividad en la corteza visual, pero esa actividad, en vez de disminuir, se intensifica. Al cabo de unos trescientos milisegundos, es muy intensa: es como un *tsunami*, no como una ola moribunda. Se propaga hacia arriba, hasta la corteza prefrontal. Desde allí vuelve a donde empezó, creando un resonante circuito de actividad. Tal es la difusión de información que se produce cuando somos conscientes de ella. Esta llega al área de trabajo global, donde queda a disposición de otras regiones del cerebro (figura 11.6).

En resumen, cuando eres consciente de una palabra determinada, esa palabra está disponible en el área de trabajo, y ese proceso es distinto de su reconocimiento visual. Aunque la palabra se proyecte ante tus ojos durante muy poco tiempo, puedes almacenarla en la memoria funcional. Luego la envías a todas las áreas que la necesiten.



**Figura 11.6.** Percepción consciente: la actividad del córtex visual es enviada a la corteza prefrontal, donde está al alcance de otras regiones del cerebro.

Las imágenes del cerebro revelan prácticamente lo mismo. La actividad consciente se limita a aquello en lo que puede centrarse: selecciona un solo elemento a la vez y lo envía a través del cerebro. El procesamiento inconsciente de información, por el contrario, se produce simultáneamente en muchas áreas distintas, pero esa información no es enviada a otras regiones. Mientras lees estas palabras, por ejemplo, eres consciente de tu entorno: el sonido ambiente, la temperatura, etc. Esa información sensorial acerca de tu entorno se procesa de manera inconsciente en el cerebro, pero, puesto que no se difunde ampliamente, tú no te das cuenta de ella mientras estás leyendo.

Los experimentos antes descritos demuestran que la información puede entrar en el cerebro sin que se produzca percepción consciente. Sin embargo, esa información «puede» afectar al comportamiento, como veremos más adelante. Ello se debe a que la cerebración inconsciente no se limita a la información sensorial. Mientras que el simple reconocimiento de una palabra se produce de manera inconsciente, a su significado se accede en niveles

mucho más altos del cerebro sin que nos demos cuenta de nada. Otros aspectos de la palabra también se procesan de manera inconsciente, como por ejemplo su sonido, su contenido emocional, o si la dijimos por error y queremos enmendarlo. De manera similar, cuando vemos un número lo introducimos sin esfuerzo en los sistemas matemáticos del cerebro. Los científicos siguen intentando comprender cómo funciona la cerebración inconsciente y hasta dónde llega.

### ¿CORRELACIÓN O CAUSACIÓN?

¿Cómo distinguimos entre algo que es preconsciente y por tanto está relacionado con la actividad consciente (el correlato neuronal de la conciencia), y algo que realmente «provoca» actividad consciente? ¿Cómo codifica el cerebro el verdadero contenido de la conciencia? Para responder esas preguntas necesitamos técnicas más avanzadas.

Daniel Salzman, de la Universidad de Columbia, y William Newsome, de la Universidad de Stanford, han utilizado la estimulación eléctrica para manipular las vías de procesamiento de la información en el cerebro de algunos animales.<sup>5</sup> Se entrena a los animales para que indiquen si los puntos de una pantalla se mueven hacia la izquierda o hacia la derecha. Estimulando una diminuta parte del área del cerebro que se ocupa del movimiento visual, Salzman y Newsome inducen un ligero cambio en la percepción de hacia dónde van los puntos. Ese cambio de percepción hace que los animales cambien de idea respecto a la dirección en que se mueven los dibujitos. Así pues, los puntos podrían estar moviéndose hacia la derecha, pero cuando Newsome y Salzman estimulan las neuronas que se encargan del movimiento hacia la izquierda, los animales cambian de idea e indican que los puntos se están moviendo en esa dirección.

En un trabajo realizado en paralelo, en 1989, Nikos Logothetis y Jeffrey Schall examinaron la *rivalidad binocular*.<sup>6</sup> La rivalidad binocular describe la situación en que un ojo ve una imagen y el otro otra. En vez de superponer ambas imágenes, la percepción vacila entre ellas: solo somos conscientes de «ver» una imagen a la vez. El mismo fenómeno se da en los animales. En sus

experimentos, Logothetis y Schall enseñaron a unos monos a «comunicar» esos vaivenes. Descubrieron que algunas neuronas solo responden a la imagen física, en tanto que otras responden a la percepción del animal. Como hemos visto, la percepción entraña funciones cognitivas, como la memoria, y no solo reacciones a estímulos sensoriales. El trabajo de Logothetis y Schall ha generado otras investigaciones, cuya síntesis es que el número de neuronas que se adaptan a *perceptos*, o representaciones mentales de un objeto, es cada vez mayor a medida que la información se desplaza desde la corteza visual primaria hasta regiones superiores del cerebro.

Logothetis llega a la siguiente conclusión: «La idea del cerebro que empieza a emerger de estos estudios es la de un sistema cuyos procesos crean estados de conciencia como respuesta no solo a aportes sensoriales, sino también a señales internas que representan expectativas basadas en experiencias anteriores».<sup>7</sup> También afirma que «nuestro éxito a la hora de identificar neuronas que reflejan la conciencia es un buen comienzo» para descubrir los circuitos neuronales que subyacen bajo la conciencia.

Aunque hemos comenzado a estudiar la biología de la conciencia recientemente, estos experimentos nos han proporcionado ya algunos paradigmas útiles para explorar los diferentes estados de conciencia.

#### PERSPECTIVA GENERAL DE LA BIOLOGÍA DE LA CONCIENCIA

Resulta tentador concluir que el envío de señales eléctricas a la corteza prefrontal —la difusión de información inconsciente en el área de trabajo global— representa la conciencia, pero no es probable que esta sea tan elemental. Una parte de esa actividad difusora representa en efecto la conciencia, pero otra parte podría representar simples asociaciones.

Supongamos, por ejemplo, que una persona que no sabe quién fue John Lennon viese una fotografía suya. El cerebro de esa persona seguiría el procedimiento acostumbrado, consistente en enviar información desde la corteza visual hasta la prefrontal; por consiguiente, vería un tipo de aspecto agradable con melena y gafas redondas. Sin embargo, si esa persona sí supiera quién fue John Lennon, tal vez relacionaría la imagen con la canción

«Eleanor Rigby» y con Paul McCartney, George Harrison y Ringo Starr. La actividad adicional del cerebro es independiente de la percepción del rostro de Lennon: reconoce la imagen del beatle y la relaciona con determinados recuerdos. Hacemos esas asociaciones de manera inconsciente, pero, aun así, estas son el resultado de la actividad que se desarrolla en las áreas frontales del cerebro como respuesta a la información enviada desde el sistema visual.

Una última e importante cuestión atañe al hecho de que la conciencia puede operar en gran medida sin necesidad de estímulos externos. Por lo general, imaginamos que el cerebro recibe aportes sensoriales y envía resultados como respuesta. Esa idea suele ser cierta, pero consideremos lo siguiente: incluso en completa oscuridad, sin ningún estímulo visual, mantenemos estados de actividad muy complejos, que se originan en el córtex y por tanto son de naturaleza descendente o cognitiva. Por otra parte, cuando soñamos, a veces somos conscientes de situaciones llenas de vida y emoción, aunque algunas señales del mundo exterior no puedan llegar al córtex. En ocasiones pensamos y planeamos cosas haciendo caso omiso de las circunstancias que nos rodean. Incluso cuando soñamos despiertos, imaginando acontecimientos futuros, el cerebro bloquea temporalmente los estímulos sensoriales y empieza a sopesar las ideas generadas desde dentro. Esas ideas y ensoñaciones se crean de manera independiente, sin la aportación de estímulos externos. No cabe duda de que el cerebro reacciona ante un ruido fuerte o el olor a humo, pero, mientras estamos sumidos en nuestros pensamientos —como tantas veces—, rechaza los estímulos sensoriales nuevos.

## LA TOMA DE DECISIONES

La capacidad de adoptar buenas decisiones es una habilidad fundamental que depende del procesamiento mental tanto consciente como inconsciente. En el capítulo 8 analizamos el importante papel de las emociones en la toma de decisiones. Ahora exploraremos varias ideas, procedentes de la psicología y de la biología, que nos permiten conocer mejor cómo interaccionan los procesos conscientes e inconscientes en la toma de decisiones.

Timothy Wilson, psicólogo cognitivo, introdujo la idea de *inconsciente adaptativo*, que define una serie de procesos cognitivos de nivel superior, semejantes al preconscious freudiano.<sup>8</sup> El inconsciente adaptativo interpreta rápidamente la información, sin que nos demos cuenta de ello, lo que lo hace vital para nuestra supervivencia. Mientras centramos la atención en lo que sucede a nuestro alrededor, el inconsciente adaptativo permite que la mente se fije en lo que ocurre en otros sitios, para asegurarse de que no se nos escapa nada importante. El inconsciente adaptativo cumple varias funciones, una de las cuales es la toma de decisiones.<sup>9</sup>

Muchos, cuando tenemos que tomar una decisión importante, cogemos el típico trozo de papel y hacemos una lista de pros y de contras para orientarnos un poco. Pero los experimentos indican que esa tal vez no sea la mejor forma de tomar una decisión. Cuando estás plenamente consciente, en ocasiones te convences de que prefieres una cosa que en realidad no te gusta. Por el contrario, te va mejor si reúnes toda la información posible sobre esa decisión y dejas que se filtre de manera inconsciente. Alguna idea surgirá. El sueño ayuda a equilibrar las emociones, de modo que, cuando se trata de una decisión importante, deberías consultarla, literalmente, con la almohada. Así pues, las decisiones conscientes se basan en los datos que selecciona el inconsciente.

El inconsciente adaptativo, aunque consista en una serie de procesos muy sofisticados, no es perfecto. Clasifica las cosas demasiado deprisa y llega a ser un tanto estricto. Cierta corriente de pensamiento sostiene que eso explicaría, en parte, los prejuicios. Reaccionamos en seguida a un estímulo basándonos en experiencias anteriores que tal vez no sean aplicables a la nueva situación. En ocasiones, la conciencia entra en escena y corrige una decisión precipitada, diciendo: «Espera un momento. Esta reacción súbita tal vez esté mal. Tengo que pensármelo mejor». El inconsciente adaptativo colabora con la conciencia para convertir al ser humano en la especie más inteligente del planeta. Sería interesante comprobar hasta dónde se remontan esos dos procesos mentales, que evolucionaron para manejar dos tipos distintos de información.

La función biológica del inconsciente adaptativo en la toma de decisiones fue descubierta gracias a un sencillo experimento que realizó Benjamin Libet en la Universidad de California, en San Francisco. Hans Helmut Kornhuber, un neurólogo alemán, había demostrado que, cuando iniciamos un movimiento voluntario, como mover una mano, generamos un *potencial de preparación*, una señal eléctrica que se detecta en la superficie del cráneo. El potencial de preparación aparece una fracción de segundo antes que el movimiento real.

Libet llevó ese experimento un paso más allá. Pidió a unas personas que «desearan» un movimiento y que anotaran exactamente cuándo se cumplía ese deseo. Estaba seguro de que se cumpliría antes que el potencial de preparación, esto es, la señal de que la actividad había comenzado. Lo que descubrió, para su sorpresa, fue que se cumplía «después» del potencial de preparación. De hecho, hallando la media de diversos ensayos, Libet podía observar el cerebro de una persona y saber que iba a hacer un movimiento antes incluso que ella.<sup>10</sup>

Ese sorprendente resultado podría indicar que estamos a merced de nuestros instintos y deseos inconscientes. En realidad, sin embargo, la actividad cerebral precede a la «decisión» de hacer un movimiento, no al movimiento en sí. Según explica Libet, el proceso de iniciación de una acción voluntaria tiene lugar rápidamente en una parte inconsciente del cerebro; sin embargo, justo antes de que la acción haya comenzado, la conciencia, que entra en escena más despacio, aprueba o veta la acción. Así pues, durante los ciento cincuenta milisegundos anteriores a que levantes el dedo, tu conciencia determina si en realidad lo vas a mover o no. Lo que demostró Libet es que la actividad cerebral precede a la conciencia, de igual modo que precede a cualquier acción que realicemos. Por eso tenemos que reconsiderar la naturaleza de la actividad cerebral en cuanto a su relación con la conciencia.

En la década de 1970, Daniel Kahneman y Amos Tversky empezaron a considerar la idea de que el pensamiento intuitivo sirve de puente entre la percepción y el razonamiento. Analizaron cómo toman decisiones las personas y, con el tiempo, se dieron cuenta de que los errores de

razonamiento inconscientes distorsionan de manera considerable el juicio e influyen en el comportamiento.<sup>11</sup> Sus trabajos son parte integrante de la nueva economía conductual.

Tversky y Kahneman identificaron ciertos atajos mentales que, si bien permiten actuar con prontitud, en ocasiones desembocan en juicios no muy acertados. Por ejemplo, en la toma de decisiones influye la forma de describir o «enmarcar» las opciones. Al enmarcar una opción, damos mucha más importancia a las pérdidas que a los beneficios. Si una persona tiene que operarse, por ejemplo, es más probable que se someta a la intervención si el médico le dice que el 90% de los pacientes sobrevive sin problema alguno que si le dice que el 10% de los pacientes muere. Los porcentajes son los mismos, pero, como nos asusta el peligro, preferimos oír que tenemos muchas probabilidades de vivir, en vez de pocas probabilidades de morir.

Kahneman describió dos sistemas generales de pensamiento.<sup>12</sup> El sistema 1 es en gran medida inconsciente, veloz, automático e intuitivo, como el inconsciente adaptativo o lo que Walter Mischel denomina *pensamiento caliente*. En general, el sistema 1 utiliza las asociaciones y las metáforas para esbozar una respuesta ante cualquier problema o situación. Kahneman argumenta que algunas actividades complejas requieren grandes dosis de intuición, como en el caso del ajedrez profesional o las relaciones sociales. Pero la prejuiciosa intuición nos hace cometer bastantes errores.

El sistema 2, por el contrario, es concienzudo, lento, reflexivo y analítico, como el *pensamiento frío* de Mischel. El sistema 2 evalúa las situaciones utilizando opiniones explícitas y una valoración razonada de las alternativas. Kahneman afirma que nos identificamos con el sistema 2 —el yo racional que toma decisiones y determina qué pensar y qué hacer—, pero en realidad el sistema 1 dirige nuestras vidas.

Un ejemplo claro de la biología de la toma de decisiones es el estudio de las emociones inconscientes, el sentimiento consciente y sus expresiones corporales. Hasta finales del siglo XIX, se creía que las emociones eran el resultado de alguna secuencia de acontecimientos: una persona reconoce una situación de peligro; ese reconocimiento genera una experiencia consciente

(miedo) en la corteza cerebral; y el miedo provoca cambios inconscientes en el sistema nervioso autónomo, como por ejemplo palpitaciones, coágulos, hipertensión y sudoración.

En 1884, como hemos visto, William James revolucionó esa secuencia de hechos. James se dio cuenta no solo de que el cerebro se comunica con el cuerpo, sino de que el cuerpo también se comunica con el cerebro, lo cual no es menos importante. Propuso que la experiencia consciente de las emociones se produce «después» de la reacción fisiológica. Así pues, si nos encontramos un oso en medio del camino, no evaluamos la ferocidad del oso y luego sentimos miedo, sino que primero salimos huyendo y después sentimos miedo.

Recientemente, tres grupos de investigación independientes confirmaron la teoría de James.<sup>13</sup> Por medio de imágenes cerebrales descubrieron la corteza insular anterior, o simplemente ínsula, que es una pequeña isla situada entre los lóbulos parietal y temporal. En la ínsula se reflejan los sentimientos; es como la toma de conciencia de la reacción fisiológica ante los estímulos emocionales. La ínsula no solo evalúa e integra la importancia emocional o motivacional de esos estímulos, sino que también coordina la información sensorial externa y los estados motivacionales internos. Esa conciencia de los estados fisiológicos es una medida del conocimiento emocional de uno mismo, es como sentir que «soy yo».

Joseph LeDoux, a quien mencionamos en el capítulo 8, descubrió que los estímulos toman una de dos rutas para llegar a la amígdala. La primera es una vía —rápida y directa— que procesa los datos sensoriales inconscientes y automáticamente comunica entre sí los aspectos sensoriales de los acontecimientos. La segunda vía transmite información a través de varios repetidores situados en la corteza cerebral, incluida la ínsula, y en ocasiones contribuye al procesamiento consciente de la información. LeDoux afirma que, juntas, las vías directa e indirecta gradúan tanto la respuesta inconsciente ante un suceso como su posterior elaboración consciente.

Gracias a esos estudios, ahora podemos situarnos bajo la superficie de la vida mental y comenzar a examinar cómo se relacionan entre sí las experiencias conscientes e inconscientes. De entre las hipótesis más fascinantes acerca de la conciencia, las más recientes provienen de estudios

que son equiparables al pensamiento de James y examinan la conciencia por la función que desempeña en otros procesos mentales. Las imágenes cerebrales obtenidas por Elliott Wimmer y Daphna Shohamy muestran que, en el hipocampo, los mismos mecanismos que rescatan los recuerdos conscientes también influyen en las decisiones inconscientes.<sup>14</sup>

Wimmer y Shohamy diseñaron un ensayo en el que primero mostraban a los participantes una serie de imágenes emparejadas. Luego, separaron las imágenes y, utilizando las técnicas del aprendizaje por condicionamiento, presentaron algunas de estas a los participantes en el experimento junto a una recompensa monetaria. Por último, les mostraban las que «no» habían sido vinculadas a ninguna gratificación y les preguntaban qué imágenes preferían. Casi siempre optaban por las que habían sido asociadas a un premio, aunque no pudieran recordar conscientemente los emparejamientos originales. Los investigadores llegaron a la conclusión de que el hipocampo reactiva la asociación de la imagen actual con su pareja original y, por medio del cuerpo estriado, la relaciona con el recuerdo del premio, condicionando así la elección de cada participante.

Al darse cuenta de que la biología influye en la toma de decisiones, Newsome y otros neurocientíficos comenzaron a aplicar a animales esos modelos económicos, a escala celular, en un intento de comprender las reglas por las que se rige la toma de decisiones. Entretanto, los economistas empezaron a integrar los resultados de esos estudios en sus teorías económicas.

Los neurólogos han hecho grandes progresos en sus investigaciones sobre la toma de decisiones examinando células individuales en primates. Un descubrimiento clave, personificado en la obra de Michael Shadlen, es que las neuronas de las áreas asociativas corticales, que intervienen en la toma de decisiones, no responden del mismo modo que las neuronas de las áreas sensoriales. Las neuronas sensoriales reaccionan ante un estímulo existente, mientras que las neuronas asociativas están activas durante más tiempo, probablemente porque forman parte del mecanismo que vincula la percepción con un plan de acción provisional.<sup>15</sup>

Los resultados de Shadlen indican que las neuronas asociativas calculan con exactitud las probabilidades de elección. Por ejemplo, cuando un mono ve cada vez más indicios de que un objetivo situado a la derecha le dará una recompensa, la actividad neuronal que favorece la elección del lado derecho aumentará en consecuencia. Así, el mono acumula indicios y toma la decisión cuando las probabilidades de acierto superan cierto umbral, como, por ejemplo, el 90%. La actividad de las neuronas y la decisión que generan se produce muy deprisa: menos de un segundo. Por tanto, en circunstancias adecuadas se pueden tomar decisiones rápidas de manera casi óptima. Por eso ha sobrevivido el rápido e inconsciente sistema 1: tal vez nos haga cometer algunos errores, pero se adapta muy bien a las circunstancias.

#### EL PSICOANÁLISIS Y LA NUEVA BIOLOGÍA DE LA MENTE

Durante la primera mitad del siglo XX, el psicoanálisis aportó numerosas ideas a la comprensión de los procesos mentales inconscientes, el determinismo psíquico, la sexualidad infantil y, curiosamente, la irracionalidad de las motivaciones humanas. Su enfoque era tan sólido y novedoso que durante muchos años no solo Freud, sino también otros grandes psicoanalistas, pudieron decir que los encuentros psicoterapéuticos entre paciente y psicoanalista constituían el mejor contexto para la investigación científica de la mente humana.

Pero los logros del psicoanálisis durante la segunda mitad del siglo XX fueron menos impresionantes. El pensamiento psicoanalítico, aunque seguía progresando, cada vez hacía menos aportaciones brillantes. Lo realmente adverso fue que el psicoanálisis no evolucionase de manera científica. Concretamente, no desarrolló métodos objetivos para comprobar las interesantes ideas que había difundido. Como consecuencia de ello, su influencia ya era escasa al llegar el siglo XXI.

¿Por qué se produjo ese lamentable declive? En primer lugar, el psicoanálisis había agotado gran parte de su capacidad de investigación. Freud escuchaba con atención a sus pacientes, y los escuchaba de manera novedosa. También hacía un esquema provisional para dar sentido a sus

asociaciones de ideas, que en apariencia eran inconexas e incoherentes. Hoy día, sin embargo, poco nuevo vamos a aprender en cuanto a teoría escuchando con atención el relato individual de los pacientes. Por otra parte, la observación clínica de pacientes individuales, en un contexto tan resbaladizo como la relación psicoanalítica, no es una base sólida para una ciencia de la mente.

En segundo lugar, aunque se considerase a sí mismo como una disciplina científica, el psicoanálisis rara vez utilizó métodos científicos, y a lo largo de los años no ha querido someter sus hipótesis a experimentos comprobables. En realidad, al psicoanálisis siempre se le ha dado mejor concebir ideas que demostrarlas. Ello se debe en parte a que, salvo raras excepciones, los datos que se recopilan en las sesiones psicoanalíticas son privados: los comentarios, asociaciones, silencios, posturas o movimientos de los pacientes son confidenciales. De hecho, la intimidad es fundamental para que haya confianza entre el terapeuta y el paciente. Como consecuencia de ello, para saber qué ocurre en cada sesión solo contamos con las versiones subjetivas de los psicoanalistas. Esas versiones no son comparables con los datos científicos.

En tercer lugar, con algunas notables excepciones, los psicoanalistas no han prestado atención a los conocimientos acumulados durante cincuenta años en el campo de la biología del cerebro y su control del comportamiento.

El psicoanálisis, si quiere recuperar su influencia intelectual, debe comprometerse de manera constructiva con la nueva biología de la mente. Desde el punto de vista conceptual, la nueva biología proporcionaría al psicoanálisis una base científica para su ulterior desarrollo. Desde el punto de vista experimental, las teorías biológicas servirían de estímulo para llevar a cabo investigaciones, para poner a prueba las ideas relativas a cómo interviene el cerebro en los procesos mentales y en el comportamiento. Las imágenes cerebrales han demostrado que el psicoanálisis, así como otras formas de psicoterapia, es un tratamiento biológico, pues de hecho produce cambios físicos detectables y duraderos en el cerebro y en el comportamiento. Ahora tenemos que averiguar cómo lo consigue.

Por suerte, algunos miembros de la comunidad psicoanalítica se dieron cuenta de que la investigación empírica era esencial para el futuro de su disciplina. Gracias a ellos, dos tendencias han cobrado fuerza durante las últimas décadas. La primera es el intento de alinear el psicoanálisis con la nueva biología de la mente. La segunda es la insistencia en la psicoterapia basada en pruebas, que examinamos en el capítulo 3. Puesto que casi todas las funciones mentales requieren la interacción de los procesos conscientes e inconscientes, la nueva biología mental constituye un valioso vínculo entre la teoría psicoanalítica y la moderna neurociencia cognitiva. Ese vínculo permitiría a la neurociencia cognitiva explorar, modificar y, en caso necesario, refutar las teorías psicoanalíticas sobre el inconsciente. También haría posible que las ideas psicoanalíticas enriquecieran la neurociencia cognitiva.

Basándonos en el enfoque operativo de Dehaene, podríamos explorar, por ejemplo, cómo encaja el inconsciente freudiano en la moderna perspectiva biológica del comportamiento social y la agresividad. ¿Llegan a la corteza cerebral esos procesos inconscientes, aunque no lleguen a la conciencia? ¿Qué circuitos neuronales rigen mecanismos de defensa tales como la sublimación, la represión y la distorsión?

La biología del siglo XXI ya está en situación de responder algunas de nuestras preguntas acerca de la naturaleza consciente e inconsciente de los procesos mentales, pero esas respuestas serán más valiosas y significativas si constituyen una síntesis del psicoanálisis y la nueva biología de la mente. Esa síntesis ampliaría considerablemente nuestro conocimiento de los trastornos mentales y nuestra comprensión de los circuitos neuronales del cerebro sano. Nuevas teorías sobre el funcionamiento del cerebro nos permitirían entender mejor a los enfermos mentales y desarrollar tratamientos más eficaces.

## MIRAR AL FUTURO

La conciencia sigue siendo un misterio. Sabemos que no es estática, que los estados de conciencia varían. Además, la conciencia implica poner la información perceptiva a disposición de amplias zonas de la corteza cerebral,

sobre todo del córtex prefrontal, que es la parte del cerebro que se encarga de integrar la percepción, la memoria y la cognición. Determinar la naturaleza de la conciencia —esto es, cómo adquirimos nuestro sentido de identidad a partir de la cerebración inconsciente— es uno de los mayores retos científicos del siglo XXI, de modo que las respuestas no surgirán de manera rápida ni sencilla.

Si bien los trastornos cerebrales causan alteraciones en muchos aspectos de la experiencia consciente —la cognición, la memoria, el estado de ánimo, la interacción social, la volición, el comportamiento—, casi todo lo que hemos aprendido hasta ahora acerca de la conciencia por medio de esos trastornos es aplicable a la interacción de los procesos conscientes e inconscientes. Esa interacción probablemente resulte fundamental para llegar a comprender cómo nace la conciencia.

## **CONCLUSIÓN: VOLVER AL PUNTO DE PARTIDA**

Hemos aprendido más acerca del cerebro y sus trastornos durante el último siglo que durante todos los siglos anteriores de la historia humana. La descodificación del genoma humano nos ha mostrado cómo deciden los genes la organización del cerebro y cómo influyen los cambios génicos en los trastornos mentales. Tenemos nuevas hipótesis sobre las vías moleculares que cimientan determinadas funciones cerebrales, como la memoria, y sobre los genes defectuosos que propician la alteración de esas funciones, como sucede en la enfermedad de Alzheimer. También sabemos más cosas acerca de cómo interaccionan los genes con el entorno para originar trastornos cerebrales; ejemplo de ello es el papel del estrés en los trastornos del ánimo y el TEPT.

Igualmente notables son las recientes innovaciones tecnológicas en el campo de las neuroimágenes. Ahora, los científicos pueden localizar ciertos procesos y trastornos mentales en determinadas regiones y conjuntos de regiones del cerebro cuando una persona está alerta, pues las neuronas activas se iluminan para trazar mapas del funcionamiento cerebral. Por último, los modelos animales nos han sugerido nuevos métodos para la investigación de las enfermedades humanas.

Como hemos visto, los trastornos cerebrales se originan cuando alguna parte de los circuitos neuronales —la red de neuronas y las sinapsis que estas forman— es hiperactiva, está inactiva o es incapaz de comunicarse con eficacia. La disfunción puede deberse a una lesión, a cambios en las conexiones sinápticas o a un mal cableado del cerebro durante el desarrollo. En función de las regiones a las que afecten, los trastornos cambian nuestra forma de experimentar la vida, modifican uno o varios aspectos de la naturaleza humana: emoción, cognición, memoria, interacción social, libertad de elección, motricidad...

Gracias en gran medida a los avances de la genética y la imagenología, así como a los modelos animales, los científicos que estudian los trastornos cerebrales han confirmado varios principios generales del funcionamiento normal del cerebro. Por ejemplo, las neuroimágenes muestran que los hemisferios izquierdo y derecho tienen misiones distintas y además se excluyen mutuamente. De manera específica, las lesiones en el hemisferio izquierdo liberan en ocasiones el potencial creador del hemisferio derecho. En general, cuando un circuito neuronal está desactivado, a veces se activa otro que había sido obstruido por el anterior.

Los científicos también han descubierto sorprendentes analogías entre trastornos en apariencia inconexos porque se caracterizan por comportamientos completamente distintos. Varios trastornos del movimiento y la memoria, como el párkinson y el alzhéimer, se deben al plegamiento defectuoso de proteínas. Los síntomas de esos trastornos varían considerablemente porque las proteínas afectadas y las funciones que desempeñan son diferentes. De manera similar, el autismo y la esquizofrenia entrañan la poda sináptica, es decir, la eliminación del exceso de dendritas. En el caso del autismo no se podan suficientes dendritas, mientras que en el de la esquizofrenia se podan demasiadas. En otro ejemplo, tres enfermedades distintas —autismo, esquizofrenia y trastorno bipolar— comparten variantes genéticas. En suma, los mismos genes que son peligrosos para la esquizofrenia también lo son para el trastorno bipolar, y los mismos genes que son peligrosos para la esquizofrenia también lo son para los trastornos del espectro autista.

La interacción entre los procesos mentales conscientes e inconscientes es de vital importancia para relacionarnos con el mundo. Lo vemos de forma clara en todo lo que atañe a la creatividad y la toma de decisiones. La creatividad innata consiste en aflojar las ataduras de la conciencia y acceder al inconsciente. A unas personas les resulta más fácil que a otras. Los artistas esquizofrénicos de Prinzhorn, con sus escasas inhibiciones y limitaciones sociales, tenían libre acceso a sus conflictos y deseos inconscientes, en tanto que los surrealistas debían encontrar medios para aprovechar su potencial. La toma de decisiones es otra cuestión. En este caso no percibimos las emociones inconscientes ni las consideramos necesarias. Pero las

investigaciones muestran que las personas con daños en las regiones del cerebro que se ocupan de las emociones tienen grandes dificultades para adoptar decisiones.

Esta nueva biología de la mente ha revolucionado nuestra capacidad de comprender el cerebro y sus trastornos. Pero esa síntesis de neurociencia y psicología cognitiva moderna, ¿en qué medida afectará a nuestras vidas en el futuro?

La nueva biología de la mente producirá dos cambios radicales en la forma de practicar la medicina. En primer lugar, la neurología y la psiquiatría se fundirán en una sola disciplina clínica que se centrará cada vez más en el paciente en cuanto individuo con determinada predisposición genética para contraer enfermedades y conservar la salud. Ese enfoque nos acercará a una medicina personalizada, de inspiración biológica. En segundo lugar, contaremos, por primera vez, con una verdadera biología de los procesos fisiológicos que se tuercen en los trastornos cerebrales, así como de los procesos que originan la diferenciación sexual y la identidad de género.

Es probable que la medicina personalizada, centrada en el análisis clínico del ADN —la búsqueda de pequeñas diferencias genéticas entre individuos—, nos revele quién corre peligro de contraer una enfermedad determinada, permitiéndonos así modificar el curso de esa enfermedad por medio de la dieta, la cirugía, el ejercicio físico o los fármacos, muchos años antes de que aparezca síntoma alguno. En la actualidad, por ejemplo, se examina a los recién nacidos sobre todo para buscar enfermedades genéticas tratables, como la fenilquetonuria. Tal vez en un futuro no muy lejano los niños con riesgo de padecer esquizofrenia, depresión o esclerosis múltiple podrán ser detectados y tratados para prevenir alteraciones que de otro modo se producirían al cabo de unos años. De manera similar, las personas mayores y de mediana edad se beneficiarán de que podamos saber cuál es el peligro individual de contraer enfermedades de aparición tardía, como el párkinson o el alzhéimer. De hecho, los análisis de ADN deberían permitirnos prever la reacción de cada persona a los fármacos, incluidos sus efectos secundarios, con el fin de fabricar medicamentos a medida.

Mi propias investigaciones demuestran que el aprendizaje —la experiencia— modifica las conexiones entre neuronas, lo que significa que el cerebro de cada individuo es ligeramente distinto del de los demás. Es muy probable que, al arrojar luz sobre el funcionamiento del cerebro, las neuroimágenes establezcan un fundamento biológico para la individualidad de la vida mental. Si lo establecen, tendremos una poderosa herramienta para diagnosticar los trastornos cerebrales y evaluar distintos tratamientos, incluidas las diversas formas de psicoterapia.

Desde esta perspectiva, el estudio de la biología cerebral forma parte del renovado intento de comprender de otra manera el pensamiento y las acciones humanas. Esa empresa nos conduce a un nuevo humanismo, un humanismo que se basa en el conocimiento de nuestra individualidad biológica con el fin de enriquecer nuestra experiencia del mundo y nuestra comprensión del prójimo.

## AGRADECIMIENTOS

Me han sido de inestimable ayuda los acertados comentarios de mi editor, Eric Chinski, quien reestructuró sabiamente el libro. También estoy agradecido a mis colegas de la Universidad de Columbia —Tom Jessell, Scott Small, Daniel Salzman, Mickey Goldberg y Eleanor Simpson— por su atenta lectura de un primer borrador. Estoy de nuevo en deuda con mi excelente correctora de estilo, Blair Burns Potter, quien trabajó conmigo en tres libros anteriores y de nuevo aplicó a este último título su sentido crítico y sus conocimientos editoriales. Por último, estoy agradecido a Sarah Mack, quien se encargó de las ilustraciones, y a Pauline Henick, quien mecanografió pacientemente las muchas versiones provisionales de este libro.

## AGRADECIMIENTOS POR LOS PERMISOS

Se agradece asimismo el permiso para reproducir los siguientes materiales:

Extractos de *Madness and Memory*, copyright © 2014 by Stanley B. Prusiner, M.D. Reproducidos con el permiso de Yale University Press.

Extractos de *The Riddle of Gender: Science, Activism, and Transgender Rights*, copyright © 2005, 2006 by Deborah Rudacille. Utilizados con el permiso de Pantheon Books, un sello editorial de Knopf Doubleday Publishing Group, una división de Penguin Random House LLC. Todos los derechos reservados.

Extractos de «The Best Way I Can Describe What It's Like to Have Autism». Reproducidos con el permiso de Erin McKinney.

Extractos de *Depression, Too, Is a Thing with Feathers*, copyright © 2008 by Andrew Solomon. Reproducidos con el permiso de Routledge Publishing, una división de Taylor & Francis Group.

## CRÉDITOS DE LAS ILUSTRACIONES

A menos que se indique lo contrario, las ilustraciones han sido creadas o adaptadas por Sarah Mack. Las ilustraciones del cerebro han sido creadas por Terese Winslow.

Fotografía de Método de Golgi. Imagen de Bob Jacobs.

Fotografía de Uta Frith. Utilizada con permiso.

Diagrama de movimientos oculares. Utilizada con el permiso de Springer; cortesía de Kevin A. Pelphrey.

Diagrama de teoría de la mente. Utilizada con el permiso de Elsevier Books.

Págs. 56 y 57: Diagrama de variación de nucleótido único y diagrama de variaciones del número de copias. Cortesía de Chris Willcox.

Fotografía de niño con síndrome de Williams. Cortesía de Terry Monkaba.

Fotografía de niño con autismo. Cortesía de Ursa Hoogle.

Fotografía de Andrew Solomon. Utilizada con el permiso de Andrew Solomon; cortesía de Timothy Greenfield-Sanders.

Fotografía de Kay Redfield Jamison. Utilizada con permiso.

Fotografía de Elyn Saks. Cortesía de USC Gould School of Law.

Fotografía del cerebro de H. M. y de un cerebro intacto. Cortesía de Press *et al.*

Fotografía de las placas amiloides y de los ovillos neurofibrilares. Imagen de Nigel Cairns.

Diagrama de la creación de una placa amiloidea. Cortesía de Chris Willcox.

Diagrama del despliegue de la proteína tau. Cortesía de Chris Willcox.

Cerebro de la mosca del vinagre. Utilizada con el permiso de Columbia University; cortesía de Pavan K. Auluck, H. Y. Edwin Chan, John Q. Trojanowski, Virginia M. Y. Lee y Nancy M. Bonini.

Diagrama de la valencia de las emociones. Cortesía de Paul Ekman.

Fotografía de un soldado. Cortesía de U.S. National Archives.

Diagrama de la trayectoria de la barra en el cerebro de Gage. Adaptada con el permiso de H. Damasio *et al.* 1994.

Diagrama del problema del tranvía. Cortesía de Luigi Corvaglia.

Diagrama del circuito de recompensa normal que se ve alterado por las adicciones. Cortesía de Eric Nestler.

Fotografía de Ben Barres. Utilizada con permiso.

## Láminas

*Le tricheur à l'as de carreau (El tahúr)*, ca. 1635 (óleo sobre tela) (para más detalles véase 90054-56), Tour, Georges de la (1593-1652) / Louvre, París, Francia / Bridgeman Images.

*Big Self-Portrait (Gran autorretrato)* © Chuck Close; cortesía de Pace Gallery.

*Roy II* © Chuck Close; cortesía de Pace Gallery.

Detalle de *Roy II* © Chuck Close; cortesía de Pace Gallery.

*La bohémienne endormie (La gitana dormida)*, 1897 (óleo sobre tela), Rousseau, Henri J.F. (Le Douanier) (1844-1910) / Bridgeman Jones.

*Les flamants roses (Los flamencos)* de Henri Rousseau. Utilizada con el permiso de Dennis Hallinan / Alamy Stock Photo.

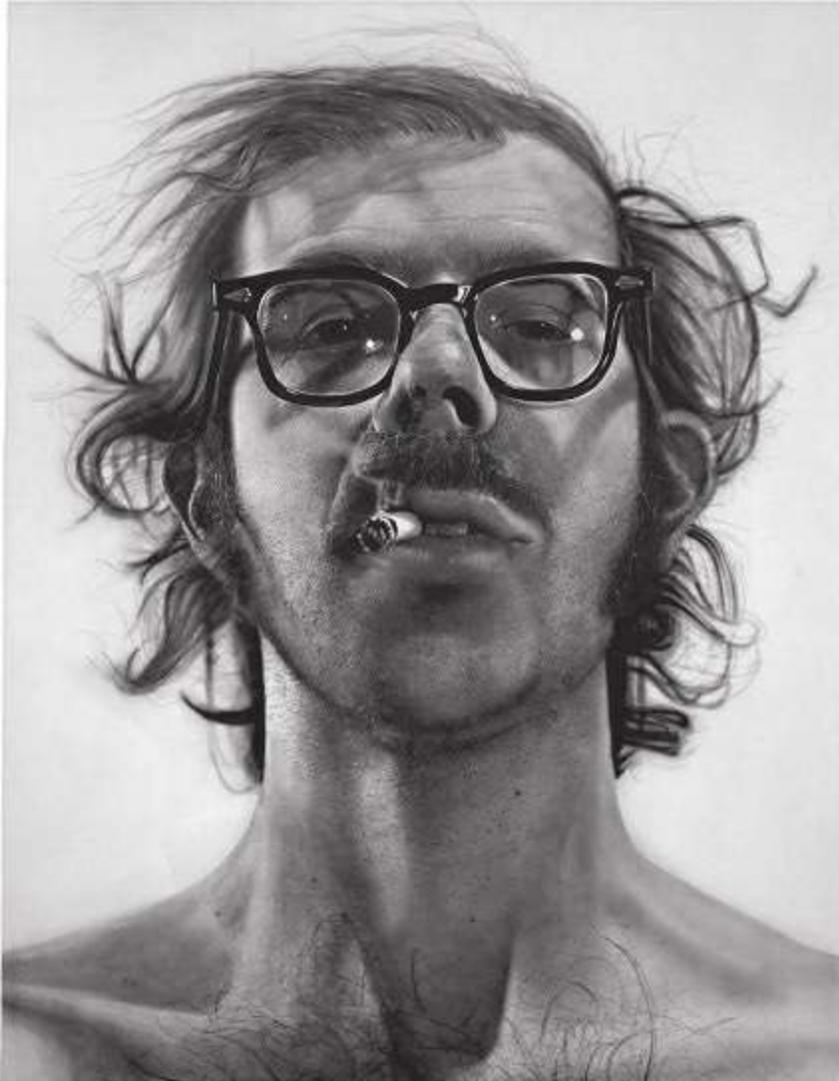
*Remorse, or Sphinx Embedded in the Sand (Los remordimientos, o Esfinge enterrada en la arena)* by Salvador Dalí. Utilizada con el permiso de Gala-Salvador Dalí Foundation / Artists Rights Society (ARS).



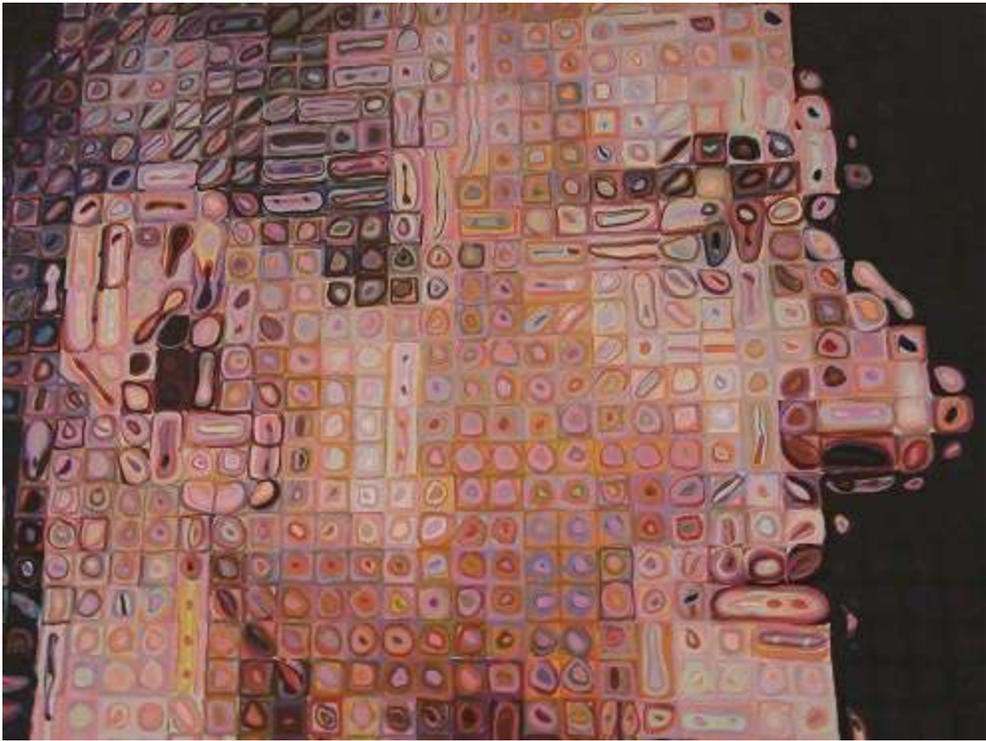
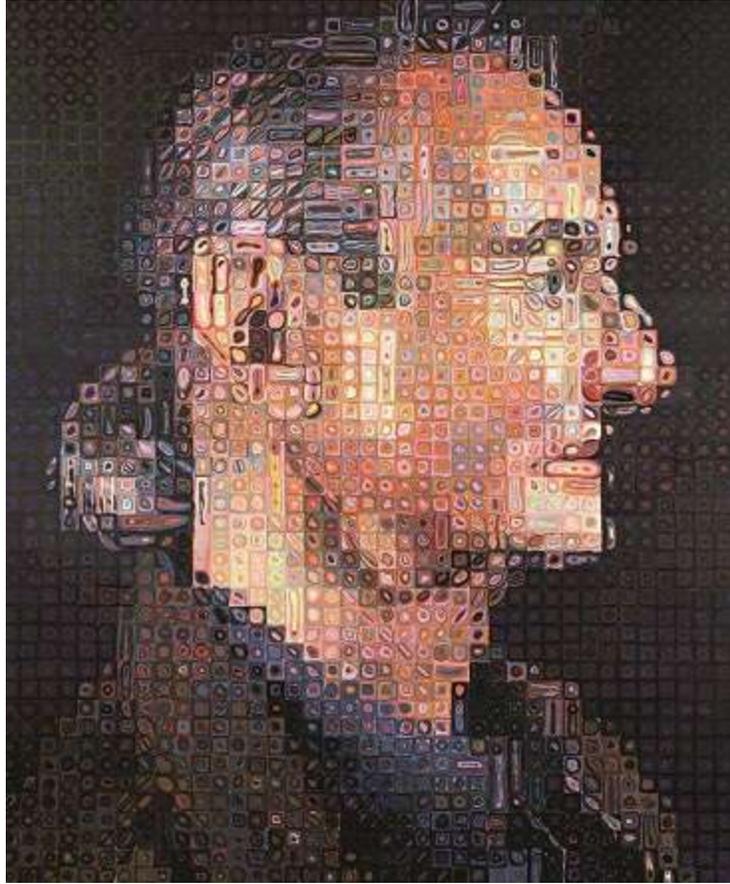
1. *El tahúr*, ca. 1635, de Georges de la Tour, Museo del Louvre (París).



2. Dibujos de gatos, obra de Louis Wain (1860-1939), quien padecía esquizofrenia.



3. Chuck Close, *Gran autorretrato*, 1967-1968. Pintura acrílica sobre lienzo, 273 × 212 × 5 cm.



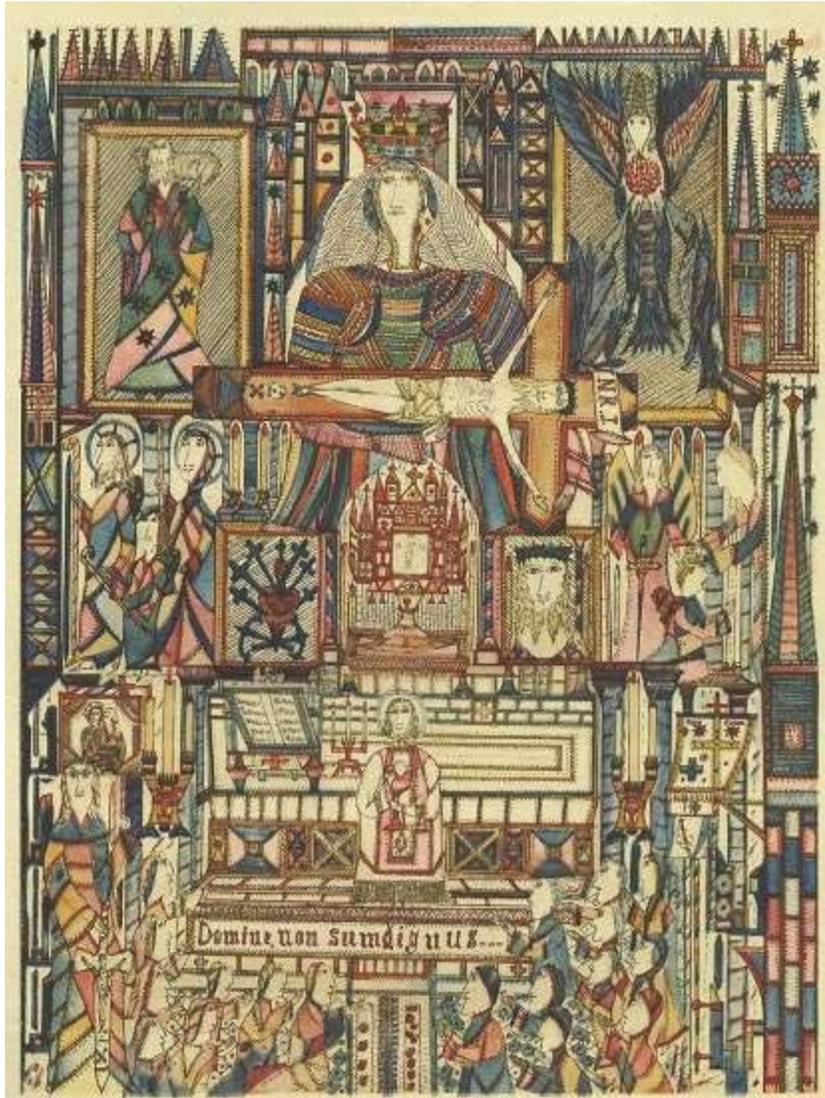
4. Chuck Close, *Roy II*, 1994. Óleo sobre lienzo, 259 × 213 cm (*arriba*). Detalle de esta misma obra (*abajo*).



5. Henri Rousseau, *La gitana dormida*, 1897.



6. Henri Rousseau, *Los flamencos*, 1907.

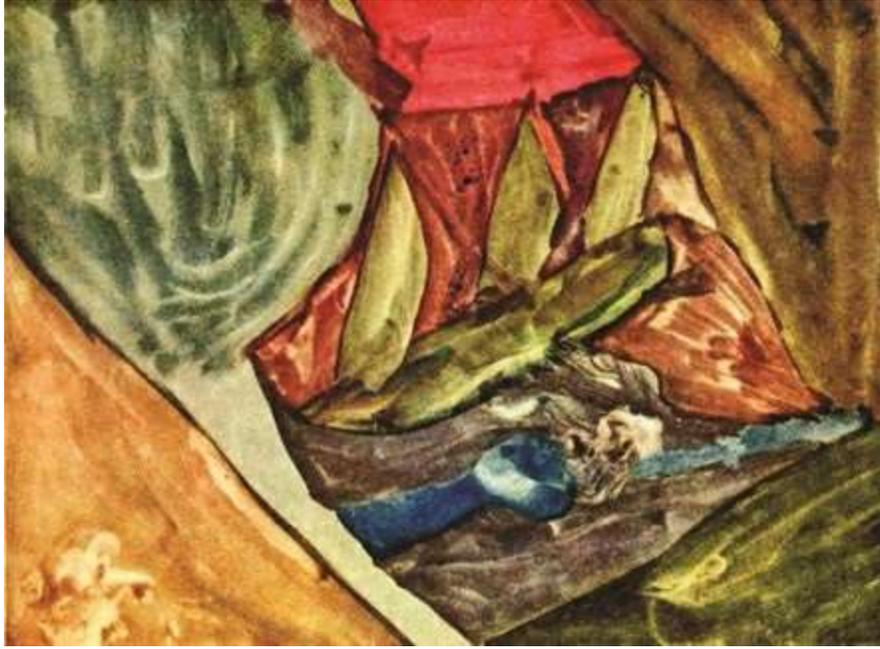


Fall 16.

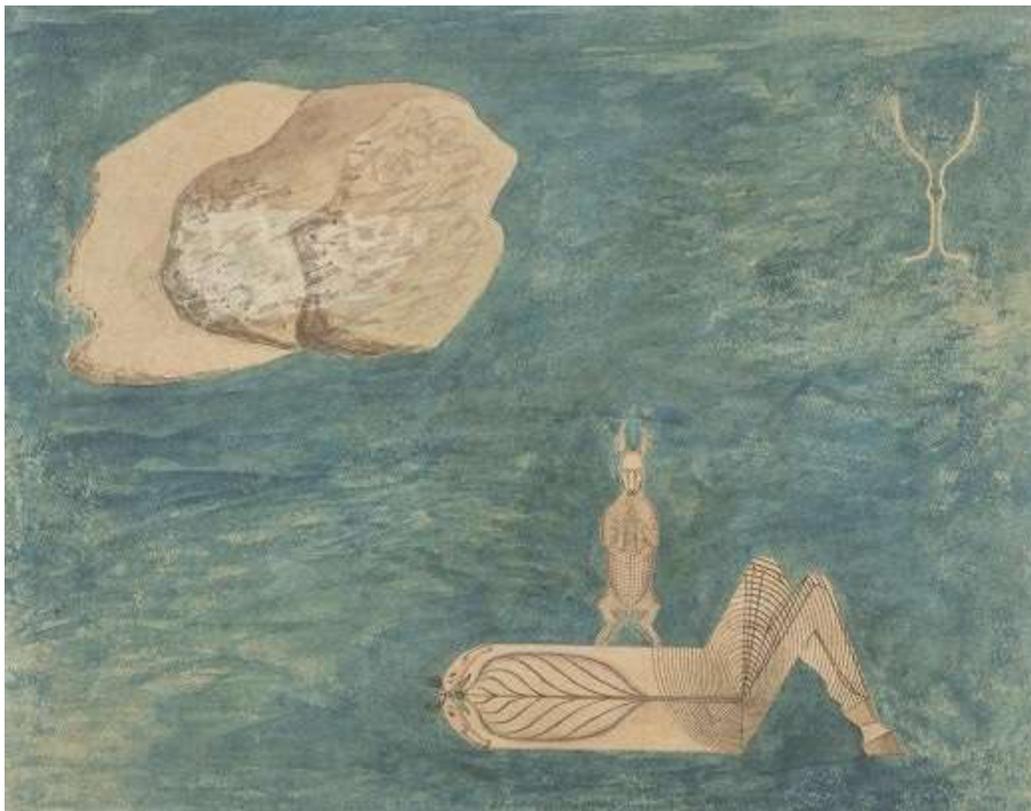
Abb. 113. Altar mit Priester und Madonna (Aquarell).

20×28

7. Peter Moog, *Altar con sacerdote y madona*.



8. Viktor Orth, *Barca por la tarde en el mar*, acuarela, 29 × 21 cm.



9. August Natterer, *Eje del mundo con liebre*, 1919.





10. Heinrich Hermann Mebes, *El oscuro espíritu de la época*, s. f. (arriba); Frida Kahlo, *Sin esperanza*, 1945 (abajo).



11. August Natterer, *Eje del mundo con liebre*, 1919 (arriba); Salvador Dalí, *Los remordimientos, o Esfinge enterrada en la arena*, 1931 (abajo).

## Notas

Para una introducción general a la biología del cerebro, véase Eric R. Kandel *et al.* (comps.), *Principles of Neural Science*, 5.<sup>a</sup> ed., McGraw Hill, Nueva York, 2013 (trad. esp.: *Principios de neurociencia*, Madrid, McGraw Hill, 2001).

## Introducción

1. Descartes, René, *The Philosophical Writing of Descartes*, vol. 1, Cambridge y Nueva York, Cambridge University Press, 1985 (trad. esp.: *Meditaciones metafísicas*, Madrid, Alianza, 2011).

2. Searle, John R., *The Mystery of Consciousness*, Nueva York, The New York Review of Books, 1997 (trad. esp.: *El misterio de la conciencia*, Barcelona, Paidós, 2000).

3. Darwin, Charles, *The Expression of Emotions in Man and Animals*, Londres, John Murray, 1872 (trad. esp.: *La expresión de las emociones en el hombre y en los animales*, Madrid, Alianza Editorial, 1984).

## **1. Lo que los trastornos cerebrales nos dicen acerca de nosotros mismos**

1. Kandel, Eric R., y A. J. Hudspeth, «The Brain and Behaviour», en Kandel *et al.*, *Principles of Neural Science, op. cit.*, págs. 5-20.

2. Landau, William R., *et al.*, «The Local Circulation of the Living Brain: Values in the Unanesthetized and Anesthetized Cat», En *Transactions of the American Neurological Association*, núm. 80, 1995, págs. 125-129.

3. Sokoloff, Louis, «Relation Between Physiological Function and Energy Metabolism in the Central Nervous System», en *Journal of Neurochemistry*, núm. 29, 1977, págs. 13-26.

## **2. Nuestra naturaleza intensamente social: el espectro autista**

Para una visión general sobre el autismo, véase Uta Frith *et al.*, «Autism and Other Developmental Disorders Affecting Cognition», en Kandel *et al.*, *Principles of Neural Science*, *op. cit.*, págs. 1425-1440.

1. Premack, David, y Guy Woodruff, «Does the Chimpanzee Have a Theory of Mind?», en *Behavioral and Brain Sciences*, 1, núm. 4, 1978, págs. 515-526.

2. Baron-Cohen, Simon, Alan M. Leslie y Uta Frith, «Does the Autistic Child Have a “Theory of Mind”?», en *Cognition*, núm. 21, 1985, págs. 37-46.

3. Frith, Uta, «Looking Back», en <<https://sites.google.com/site/utafirth/looking-back>>.

4. Pelphrey, Kevin A., y Elizabeth J. Carter, «Brain Mechanisms for Social Perception: Lessons from Autism and Typical Development», en *Annals of the New York Academy of Sciences*, núm. 1145, 2008, págs. 283-299.

5. Brothers, Leslie A., «The Social Brain: A Project for Integrating Primate Behavior and Neurophysiology in a New Domain», en *Concepts in Neuroscience*, núm. 1, 2002, págs. 27-51.

6. Gotts, Stephen J., *et al.*, «Fractionation of Social Brain Circuits in Autism Spectrum Disorders», en *Brain*, 135, núm. 9, 2012, págs. 2711-2725.

7. Schumann, Cynthia M., *et al.*, «Longitudinal Magnetic Resonance Imaging Study of Cortical Development Through Early Childhood in Autism», en *The Journal of Neuroscience*, 30, núm. 12, 2010, págs. 4419-4427.

8. Kanner, Leo, «Autistic Disturbances of Affective Contact», en *The Nervous Child: Journal of Psychopathology, Psychotherapy, Mental Hygiene, and Guidance of the Child*, 2, 1943, págs. 217-250.

9. Singer, Alison, declaración personal, 24 de marzo de 2017.

10. *Ibid.*

11. McKinney, Erin, «The Best Way I Can Describe What It's Like to Have Autism», en *The Mighty*, 13 de abril de 2015, <[themighty.com/2015/04/what-itslike-to-have-autism-2](http://themighty.com/2015/04/what-itslike-to-have-autism-2)>.

12. *Ibid.*

13. *Ibid.*

14. Hermelin, Beate, *Bright Splinters of the Mind: A Personal Story of Research with Autistic Savants*, Londres y Filadelfia, Jessica Kingsley Publishers, 2001.

15. Sanders, Stephan J., *et al.*, «Multiple Recurrent De Novo CNVs, Including Duplications of the 7q11.23 Williams Syndrome Region, Are Strongly Associated with Autism», en *Neuron*, 70, núm. 5, 2011, págs. 863-885.

16. Insel, Thomas R., y Russell D. Fernald, «How the Brain Processes Social Information: Searching for the Social Brain», en *Annual Review of Neuroscience*, núm. 27, 2004, págs. 697-722.

17. Krumm, Niklas, *et al.*, «A *De Novo* Convergence of Autism Genetics and Molecular Neuroscience», en *Trends in Neuroscience* 37, núm. 2, 2014, págs. 95-105.

18. Kong, Augustine, *et al.*, «Rate of *De Novo* Mutations and the Importance of Father's Age to Disease Risk», en *Nature*, 488, 2012, págs. 471-475.

19. Tang, Guomei, *et al.*, «Loss of mTOR-Dependent Macroautophagy Causes Autistic-like Synaptic Pruning Deficits», en *Neuron*, 83, núm. 5, 2014, págs. 1131-1143.

20. De Bono, Mario, y Cornelia I. Bargmann, «Natural Variation in a Neuropeptide Y Receptor Homolog Modifies Social Behavior and Food Response in *C. elegans*», en *Cell*, 94, núm. 5, 1998, págs. 679-689.

21. Insel, Thomas R., «The Challenge of Translation in Social Neuroscience: A Review of Oxytocin, Vasopressin, and Affiliative Behavior», en *Neuron*, 65, núm. 6, 2010, págs. 768-779.

22. *Ibid.*

23. Rodrigues, Sarina M., *et al.*, «Oxytocin Receptor Genetic Variation Relates to Empathy and Stress Reactivity in Humans», en *PNAS*, 106, núm. 50, 2009, págs. 21437-21441.

24. Evans, Simon L., *et al.*, «Intranasal Oxytocin Effects on Social Cognition: A Critique», en *Brain Research*, 1580, 2014, págs. 69-77.

25. Tang, *et al.*, «Loss of mTOR-Dependent Macroautophagy», art. cit.

### **3. Las emociones y la integridad del yo: la depresión y el trastorno bipolar**

1. Styron, William, *Darkness Visible: A Memoir of Madness*, Nueva York, Random House, 1990, Pág. 62 (trad. esp.: *Esa visible oscuridad: memoria de la locura*, Barcelona, La Otra Orilla, 2009).

2. Solomon, Andrew, «Depression, Too, Is a Thing with Feathers», en *Contemporary Psychoanalysis*, 44, núm. 4, 2008, págs. 509-530.

3. Mayberg, Helen S., «Targeted Electrode-Based Modulation of Neural Circuits for Depression», en *Journal of Clinical Investigation*, 119, núm. 4, 2009, págs. 717-725.

4. Kandel, Eric R., «The New Science of Mind», en *Gray Matter, Sunday Review, The New York Times*, 6 de septiembre de 2103.

5. Mayberg, «Targeted Electrode-Based Modulation», art. cit., págs. 717-725.

6. López Muñoz, Francisco, y Cecilio Álamo González, «Monoaminergic Neurotransmission: The History of the Discovery of Antidepressants from 1950s until Today», en *Current Pharmaceutical Design*, 15, núm. 14, 2009, págs. 1563-1586.

7. Duman, Ronald S., y George K. Aghajanian, «Synaptic Dysfunction in Depression: Potential Therapeutic Targets», en *Science*, 338, núm. 6103, 2012, págs. 68-72.

8. Freud, Sigmund, y Josef Breuer, «Case of Anna O», en James Strachey y Anna Freud (comps.), *Studies on Hysteria*, Londres, Hogarth Press, 1955 (trad. esp.: «El caso de Anna O.», en *Estudios sobre la histeria*, Barcelona, RBA, 2002).

9. Roose, Steven, Arnold M. Cooper y Peter Fonagy, «The Scientific Basis of Psychotherapy», en *Psychiatry*, Chichester, John Wiley and Sons, 2008, págs. 289-300.

10. Beck, Aaron T., *et al.*, *Cognitive Therapy of Depression*, Nueva York, Guilford Press, 1979 (trad. esp.: *Terapia cognitiva de la depresión*, Bilbao, Desclée de Brouwer, 1986).

11. *Ibid.*

12. Jamison, Kay Redfield, *An Unquiet Mind: A Memoir of Moods and Madness*, Nueva York, Alfred A. Knopf, 1995, Pág. 89 (trad. esp.: *Una mente inquieta*, Barcelona, Tusquets, 1996).

13. Solomon, «Depression, Too, Is a Thing with Feathers», art. cit.

14. Mayberg, «Targeted Electrode-Based Modulation», art. cit., págs. 717-725.

15. Kennedy, Sidney H., *et al.*, «Deep Brain Stimulation for Treatment-Resistant Depression: Follow-Up after 3 to 6 Years», en *American Journal of Psychiatry*, 168, núm. 5, 2011, págs. 502-510.

16. Jamison, *An Unquiet Mind*, *op. cit.*, Pág. 67.

17. Collingwood, Jane, «Bipolar Disorder Genes Uncovered», en *Psych Central*, 17 de mayo de 2016, <<https://psychcentral.com/lib/bipolar-disorder-genes-uncovered>>.

#### **4. La capacidad de adoptar decisiones: la esquizofrenia**

Para una visión general sobre la esquizofrenia, véase Steven E. Hyman y Jonathan D. Cohen, «Disorders of Thought and Volition: Schizophrenia», en Kandel *et al.*, *Principles of Neural Science*, *op. cit.*, págs. 1389-1401.

1. Saks, Elyn R., *The Center Cannot Hold: My Journey Through Madness*, Nueva York, Hyperion, 2007, págs. 1-2.

2. Feinberg, Irwin, «Cortical Pruning and the Development of Schizophrenia», en *Schizophrenia Bulletin*, 16, núm. 4, 1990, págs. 567-568.

3. Glausier, Jill R., y David A. Lewis, «Dendritic Spine Pathology in Schizophrenia», en *Neuroscience*, 251, 2013, págs. 90-107.

4. Geschwind, Daniel H., y Jonathan Flint, «Genetics and Genomics of Psychiatric Disease», en *Science*, 349, núm. 6255, 2015, págs. 1489-1494.

5. St. Clair, David, *et al.*, «Association Within a Family of a Balanced Autosomal Translocation with Major Mental Illness», en *Lancet*, 336, núm. 8706, 1990, págs. 13-16.

6. Wang, Qiang, *et al.*, «The Psychiatric Disease Risk Factors DISC1 and TNIK Interact to Regulate Synapse Composition and Function», en *Molecular Psychiatry*, 16, núm. 10, 2011, págs. 1066-1023.

7. Sekar, Aswin, *et al.*, «Schizophrenia Risk from Complex Variation of Complement Component 4», en *Nature*, 530, núm. 7589, 2016, págs. 177-183.

8. Dhindsa, Ryan S., y David B. Goldstein, «Schizophrenia: From Genetics to Physiology at Last», en *Nature*, 530, núm. 7589, 2016, págs. 162-163.

9. Kellendonk, Christoph, *et al.*, «Transient and Selective Overexpression of Dopamine D2 Receptors in the Striatum Causes Persistent Abnormalities in Prefrontal Cortex Functioning», en *Neuron*, 49, núm. 4, 2006, págs. 603-615.

## **5. La memoria o el almacén del yo: la demencia**

1. Squire, Larry L., y John T. Wixted, «The Cognitive Neuroscience of Human Memory since H. M.», en *Annual Review of Neuroscience*, 34, 2011, págs. 259-288.

2. Kandel, Eric R., «The Molecular Biology of Memory Storage: A Dialogue Between Genes and Synapses», en *Science*, 294, núm. 5544, 2001, págs. 1030-1038.

3. Hebb, Donald Olding, *The Organization of Behavior: A Neuropsychological Theory*, Nueva York, John Wiley and Sons, 1949 (trad. esp.: *Organización de la conducta*, Madrid, Debate, 1985).

4. Gustafsonn, Bengt, y Holger Wigström, «Physiological Mechanisms Underlying Long-Term Potentiation», en *Trends in Neurosciences*, 11, núm. 4, 1988, págs. 156-162.

5. Pavlopoulos, Elias, *et al.*, «Molecular Mechanism for Age-Related Memory Loss: The Histone-Binding Protein RbAp48», en *Science Translational Medicine*, 5, núm. 200, 2013, 200ra115.

6. *Ibid.*

7. *Ibid.*

8. Oury, Franck, *et al.*, ««Maternal and Offspring Pools of Osteocalcin Influence Brain Development and Functions», en *Cell*, 155, núm. 1, 2013, págs. 228-241.

9. Kosmidis, Stylianos, *et al.*, «Administration of Osteocalcin in the DG/CA3 Hippocampal Region Enhances Cognitive Functions and Ameliorates Age Related Memory Loss via a RbAp48/CREB/BDNF Pathway» (en preparación).

10. *Ibid.*

11. Guerreiro, Rita, y John Hardy, «Genetics of Alzheimer's Disease», en *Neurotherapeutics*, 11, núm. 4, 2014, págs. 732-737.

12. Sherrington R., *et al.*, «Alzheimer's Disease Associated with Mutations in Presenilin 2 Is Rare and Variably Penetrant», en *Human Molecular Genetics*, 5, núm. 7, 1996, págs. 985-988.

13. Jónsson, Þorlákur, *et al.*, «A Mutation in *APP* Protects Against Alzheimer's Disease and Age-Related Cognitive Decline», en *Nature*, 488, núm. 7409, 2012, págs. 96-99.

14. Miller, Bruce L., *Frontotemporal Dementia*, Oxford, Oxford University Press, 2013.

## **6. La creatividad innata: los trastornos cerebrales y el arte**

1. [Temkin, Ann](#), comunicación personal, 2016.

2. Gardner, Howard, *Multiple Intelligences: New Horizons*, ed. revisada, Nueva York, Basic Books, 2006 (trad. esp.: *Inteligencias múltiples*, Barcelona, Paidós, 2011).

3. Baird, Benjamin, *et al.*, «Inspired by Distraction: Mind Wandering Facilitates Creative Incubation», en *Psychological Science*, 23, núm. 10, 2012, págs. 1117-1122.

4. Kris, Ernst, *Psychoanalytic Explorations in Art*, Nueva York, International Universities Press, 1952.

5. Miller, Bruce L., *et al.*, «Emergence of Artistic Talent in Frontotemporal Dementia», *Neurology*, 51, núm. 4, 1998, págs. 978-982.

6. Kounios, John, y Mark Beeman, «The Aha! Moment: The Cognitive Neuroscience of Insight», en *Current Directions in Psychological Science*, 18, núm. 4, 2009, págs. 210-216.

7. Limb, Charles L., y Allen R. Braun, «Neural Substrates of Spontaneous Musical Performance: An fMRI Study of Jazz Improvisation», en *PLOS One*, 3, núm. 2, 2008, e1679.

8. Pinel, Philippe, «Medico-Philosophical Treatise on Mental Alienation or Mania (1801)», en *Vertex*, 19, núm. 82, 2008, págs. 397-400.

9. Rush, Benjamin, *Medical Inquiries and Observations, upon the Diseases of the Mind*, Philadelphia, Kimber and Richardson, 1812, Pág. 2.

10. Lombroso, Cesare, *The Man of Genius*, Londres, W. Scott, 1891.

11. Arnheim, Rudolf, «The Artistry of Psychotics», en *American Scientist*, 74, núm. 1, 1986, págs. 48-54.

12. Röske, Thomas, e Ingrid von Beyme, *Surrealismus und Wahnsinn*, Heidelberg, Wunderhorn, 2009.

13. Prinzhorn, Hans, *Artistry of the Mentally Ill: A Contribution to the Psychology and Psychopathology of Configuration*, 2.<sup>a</sup> ed., Nueva York, Springer-Verlag, 1995 (trad. esp.: *Expresiones de la locura: el arte de los enfermos mentales*, Madrid, Cátedra, 2012).

14. *Ibid.*, Pág. 266.

15. *Ibid.*, Pág. 265.

16. *Ibid.*, Pág. vi.

17. *Ibid.*, Pág. 150.

18. *Ibid.*, Pág. 181.

19. *Ibid.*, Pág. 160.

20. *Ibid.*, págs. 168-169.

21. Teichmann, Birgit, Universidad de Heidelberg, comunicación personal, 12 de mayo de 2009.

22. Knafo, Danielle, «Revisiting Ernst Kris' Concept of Regression in the Service of the Ego in Art», en *Psychoanalytic Review*, 19, núm. 1, 2002, págs. 24-49.

23. Jamison, Kay Redfield, *Touched with Fire: Manic-Depressive Illness and the Artistic Temperament*, Nueva York, The Free Press, 1993 (trad. esp.: *Marcados por el fuego: enfermedad maníaco-depresiva y temperamento artístico*, Madrid, Fondo de Cultura Económica, 1998).

24. Andreasen, Nancy C., «Secrets of the Creative Brain», en *The Atlantic*, julioagosto de 2014, <<https://www.theatlantic.com/magazine/archive/2014/07/secretsof-the-creative-brain/372299>>.

25. Jamison, *Touched with Fire*, *op. cit.*

26. Richards, Ruth, *et al.*, «Creativity in Manic-Depressives, Cyclothymes, Their Normal Relatives, and Control Subjects», en *Journal of Abnormal Psychology*, 97, núm. 3, 1988, págs. 281-288.

27. Best, Catherine, *et al.*, «The Relationship Between Subthreshold Autistic Traits, Ambiguous Figure Perception and Divergent Thinking», en *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 45, núm. 12, 2015, págs. 4064-4073.

28. Sacks, Oliver, *An Anthropologist on Mars: Seven Paradoxical Tales*, Nueva York, Alfred A. Knopf, 1995, Pág. 203 (trad. esp.: *Un antropólogo en Marte: siete relatos paradójicos*, Barcelona, Anagrama, 2009).

29. *Ibid.*

30. Lykken, David T., «The Genetics of Genius», en *Genius and Mind: Studies of Creativity and Temperament*, Oxford, Oxford University Press, 1998, págs. 15-37.

31. Happé, Francesca, y Uta Frith, «The Beautiful Otherness of the Autistic Mind», en *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 364, núm. 1522, 2009, págs. 1346-1350.

32. Treffert, Darold A., «The Savant Syndrome: an Extraordinary Condition. A Synopsis: Past, Present, Future», en *Philosophical Transactions of the Royal Society B*, 364, núm. 1522, 2009, págs. 1351-1357.

33. Snyder, Allan, «Explaining and Inducing Savant Skills: Privileged Access to Lower Level, Less-Processed Information», en *Philosophical Transactions of the Royal Society B*, 364, núm. 1522, 2009, págs. 1399-1405.

34. Kontos, Pia, «The Painterly Hand: Rethinking Creativity, Selfhood, and Memory in Dementia», *Workshop 4: Memory and/in Late-Life Creativity*, Londres, King's College, 2012.

35. Miller, Bruce L., *et al.*, «Enhanced Artistic Creativity with Temporal Lobe Degeneration», en *Lancet*, 348, núm. 9043, 1996, págs. 1744-1745.

36. Hylton, Wil S., «The Mysterious Metamorphosis of Chuck Close», en *The New York Times Magazine*, 13 de julio de 2016.

37. *Ibid.*

38. *Ibid.*

39. Arnheim, Rudolf, «The Artistry of Psychotics», en *To the Rescue of Art: Twenty-Six Essays*, Berkeley, University of California Press, 1992, págs. 144-154 (trad. esp.: *Ensayos para rescatar el arte*, Madrid, Cátedra, 1992).

40. Andreasen, «Secrets of the Creative Brain», art. cit.

41. Jamison, *Touched with Fire*, *op. cit.*, Pág. 88.

42. Andreasen, «Secrets of the Creative Brain», art. cit.

43. *Ibid.*

44. Power, Robert A., *et al.*, «Polygenic Risk Scores for Schizophrenia and Bipolar Disorder Predict Creativity», en *Nature Neuroscience*, 18, núm. 7, 2015, págs. 953-955.

45. Sample, Ian, «New Study Claims to Find Genetic Link Between Creativity and Mental Illness», en *The Guardian*, 8 de junio de 2015. <<https://www.theguardian.com/science/2015/jun/08/new-study-claims-to-find-genetic-link-between-creativity-and-mental-illness>>.

46. Andreasen, «Secrets of the Creative Brain», art. cit.

## **7. La motricidad: el párkinson y la enfermedad de Huntington**

1. Sherrington, Charles S., *The Integrative Action of the Nervous System*, New Haven (Connecticut), Yale University Press, 1906.

2. Parkinson, James, «An Essay on the Shaking Palsy, 1817», en *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 14, núm. 2, 2002, págs. 223-236 (trad. esp.: *Un ensayo sobre la parálisis agitante*, Granada, Rafael González Maldonado, 2013).

3. Carlsson, Arvid, Margit Lindqvist y Tor Magnusson, «3,4-Dihydroxyphenylalanine and 5-hydroxytryptophan as Reserpine Antagonists», en *Nature*, 180, núm. 4596, 1957, Pág. 1200.

4. Carlsson, A., «Biochemical and Pharmacological Aspects of Parkinsonism», en *Acta Neurologica Scandinavica*, sup. 51, 1972, págs. 11-42.

5. Carlsson, A., y Bengt Winblad, «Influence of Age and Time Interval Between Death and Autopsy on Dopamine and 3-Methoxytyramine Levels in Human Basal Ganglia», en *Journal of Neural Transmission*, 38, núms. 3-4, 1976, págs. 271-276.

6. Ehringer, H., y O. Hornykiewicz, «Distribution of Noradrenaline and Dopamine (3-Hydroxytyramine) in the Human Brain and Their Behavior in Diseases of the Extrapyramidal System», en *Parkinsonism and Related Disorders*, 4, núm. 2, 1988, págs. 53-57.

7. Cotzias, George C., Melvin H. van Woert y Lewis M. Schiffer, «Aromatic Amino Acids and Modification of Parkinsonism», en *New England Journal of Medicine*, 276, núm. 7, 1967, págs. 374-379.

8. Bergman, Hagai, Thomas Winchmann y Mahlon R. DeLong, «Reversal of Experimental Parkinsonism by Lesions of the Subthalamic Nucleus», en *Science*, 249, 1990, págs. 1436-1438.

9. DeLong, Mahlon R., «Primate Models of Movement Disorders of Basal Ganglia Origin», en *Trends in Neurosciences*, 13, núm. 7, 1990, págs. 281-285.

10. Housman, D., y J. R. Gusella, «Application of Recombinant DNA Techniques to Neurogenetic Disorders», en *Research Publications Association for Research in Nervous and Mental Disorders*, 60, 1983, págs. 167-172.

11. The Huntington's Disease Collaborative Research Group, «A Novel Gene Containing a Trinucleotide Repeat That Is Expanded and Unstable on Huntington's Disease Chromosomes», en *Cell*, 72, 1993, págs. 971-983.

12. Prusiner, Stanley B., «Novel Proteinaceous Infectious Particles Cause Scrapie», *Science*, 216, núm. 4542, 1982, págs. 136-144.

13. Prusiner, Stanley B., *Madness and Memory: The Discovery of Prions—A New Biological Principle of Disease*, New Haven, Yale University Press, 2014, Pág. x.

14. Feany, Mel B., y Welcome W. Bender, «A Drosophila Model of Parkinson's Disease», en *Nature*, 404, núm. 6776, 2000, págs. 394-398.

## **8. La interacción de las emociones conscientes e inconscientes: la ansiedad, el estrés postraumático y la indecisión**

1. James, William, «What Is an Emotion?», en *Mind*, 9, núm. 34, 1 de abril de 1884, Pág. 190.

2. Aristóteles, *The Nicomachean Ethics*, Oxford, Oxford University Press, 2009 (trad. esp.: *Ética a Nicómaco*, Madrid, LID, 2009).

3. Blakeslee, Sandra, «Using Rats to Trace Anatomy of Fear, Biology of Emotion», en *The New York Times*, 5 de noviembre de 1996.

4. Foa, Edna B., y Carmen P. McLean, «The Efficacy of Exposure Therapy for Anxiety-Related Disorders and its Underlying Mechanisms: The Case of OCD and PTSD», en *Annual Review of Clinical Psychology*, 12, 2016, págs. 1-28.

5. Rothbaum, Barbara O., *et al.*, «Virtual Reality Exposure Therapy for Vietnam Veterans with Posttraumatic Stress Disorder», en *Journal of Clinical Psychiatry*, 62, núm. 8, 2001, págs. 617-622.

6. Mayford, Mark, Steven A. Siegelbaum y Eric R. Kandel, «Synapses and Memory Storage», en *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 4, núm. 6, 2012, a005751.

7. Brunet, Alain, *et al.*, «Effect of Post-Retrieval Propranolol on Psychophysiologic Responding during Subsequent Script-Driven Traumatic Imagery in PostTraumatic Stress Disorder», en *Journal of Psychiatric Research*, 42, núm. 6, 2008, págs. 503-506.

8. James, William, *The Principles of Psychology*, vol. 2, Nueva York, Henry Holt and Company, 1913, págs. 389-390 (trad. esp.: *Principios de psicología*, Madrid, Fondo de Cultura Económica de España, 1989).

9. Damásio, António, *Descartes' Error: Emotion, Reason, and the Human Brain*, Nueva York, G. P. Putnam's Sons, 1994, págs. 34 y ss. (trad. esp.: *El error de Descartes: la emoción, la razón y el cerebro humano*, Barcelona, Booket, 2013).

10. *Ibid.*, Pág. 43.

11. *Ibid.*, págs. 44-45.

12. Greene, Joshua D., *et al.*, «An fMRI Investigation of Emotional Engagement in Moral Judgment», en *Science*, 293, 2001, págs. 2105-2108.

13. Kiehl, Kent A., y Morris B. Hoffman, «The Criminal Psychopath: History, Neuroscience, Treatment, and Economics», en *Jurimetrics*, 51, 2011, págs. 355-397.

14. *Ibid.* Véase también Cope, L. M., *et al.*, «Abnormal Brain Structure in Youth Who Commit Homicide», en *NeuroImage Clinical*, 4, 2014, págs. 800-807, y entrevista con Kent Kiehl en Mike Bush, «Young Killers' Brains Are Different, Study Shows», en *Albuquerque Journal*, 9 de junio de 2014.

## **9. El principio de placer y la libertad de elección: las adicciones**

1. Olds, James, y Peter Milner, «Positive Reinforcement Produced by Electrical Stimulation of Septal Area and Other Regions of Rat Brain», en *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 47, núm. 6, 1954, págs. 419-427.

2. Schultz, Wolfram, «Neuronal Reward and Decision Signals: From Theories to Data», en *Physiological Reviews*, 95, núm. 3, 2015, págs. 853-951.

3. Volkow, Nora D., *et al.*, «Dopamine in Drug Abuse and Addiction: Results of Imaging Studies and Treatment Implications», en *Archives of Neurology*, 64, núm. 11, 2007, págs. 1575-1579.

4. Robins, Lee N., «Vietnam Veterans' Rapid Recovery from Heroin Addiction: A Fluke or Normal Expectation?», en *Addiction*, 88, núm. 8, 1993, págs. 1041-1054.

5. Volkow, N. D., Joanna S. Fowler y Gene-Jack Wang, «The Addicted Human Brain: Insights from Imaging Studies», en *Journal of Clinical Investigation*, 111, núm. 10, 2003, págs. 1444-1451.

6. Volkow, N. D., George F. Koob y A. Thomas McLellan, «Neurobiologic Advances from the Brain Disease Model of Addiction», en *New England Journal of Medicine*, 374, núm. 4, 2016, págs. 363-371.

7. Nestler, Eric J., «On a Quest to Understand and Alter Abnormally Expressed Genes That Promote Addiction», en *Brain and Behavior Research Foundation Quarterly*, septiembre de 2015, págs. 10-11.

8. Kandel, Eric R., «The Molecular Biology of Memory: cAMP, PKA, CRE, CREB-1, CREB-2 y CPEB», en *Molecular Brain*, 5, 2012, Pág. 14.

9. Selim, Jocelyn, «Molecular Psychiatrist Eric Nestler: It's a Hard Habit to Break», en *Discover*, octubre de 2001, <<http://discovermagazine.com/2001/oct/breakdialogue>>.

10. Nestler, Eric J., «On a Quest to Understand», art. cit., págs 10-11.

11. Nestler, Eric J., «Genes and Addiction», en *Nature Genetics*, 26, núm. 3, 2000, págs. 277-281.

12. Kandel, Eric R., y Denise B. Kandel, «A Molecular Basis for Nicotine as a Gateway Drug», en *New England Journal of Medicine*, 371, 2014, págs. 932-943.

13. Huang, Yan-You *et al.*, «Nicotine Primes the Effect of Cocaine on the Induction of LTP in the Amygdala», en *Neuropharmacology*, 74, 2013, págs. 126-134.

14. Burger, Kyle S., y Eric Stice, «Frequent Ice Cream Consumption Is Associated with Reduced Striatal Response to Receipt of an Ice Cream-Based Milkshake», en *American Journal of Clinical Nutrition*, 95, núm. 4, 2012, págs. 810-817.

15. Christakis, Nicholas A., y James H. Fowler, «The Spread of Obesity in a Large Social Network over 32 Years», en *New England Journal of Medicine*, 357, 2007, Pág. 370-379.

16. Katz, Josh, «Drug Deaths in America Are Rising Faster than Ever», en *The New York Times*, 5 de junio de 2017.

## 10. La diferenciación sexual del cerebro y la identidad de género

1. Spack, Norman, «How I Help Transgender Teens Become Who They Want to Be», TED, noviembre de 2013, <[https://www.ted.com/talks/norman\\_spack\\_how\\_i\\_help\\_transgender\\_teens\\_become\\_who\\_t](https://www.ted.com/talks/norman_spack_how_i_help_transgender_teens_become_who_t)>  
Abby Ellin, «Elective Surgery, Needed to Survive», en *The New York Times*, 9 de agosto de 2017.

2. Anderson, David J., «Optogenetics, Sex, and Violence in the Brain: Implications for Psychiatry», en *Biological Psychiatry*, 71, núm. 12, 2012, págs. 1081-1089; Joseph F. Bergan, Yoram Ben-Shaul y Catherine Dulac, «Sex-Specific Processing of Social Cues in the Medial Amygdala», *eLife*, 3, 2014, e02743.

3. Swaab, Dick F., y Alicia García Falgueras, «Sexual Differentiation of the Human Brain in Relation to Gender Identity and Sexual Orientation», en *Functional Neurology*, 24, núm. 1, 2009, págs. 17-28.

4. Rudacille, Deborah, *The Riddle of Gender: Science, Activism, and Transgender Rights*, Nueva York, Pantheon, 2005, págs. 21-22.

5. *Ibid.*, Pág. 23.

6. *Ibid.*, Pág. 24.

7. *Ibid.*, Pág. 27.

8. Maddox, Sam, «Barres Elected to National Academy of Sciences», en *Research News*, Christopher and Dana Reeve Foundation, 2 de mayo de 2013, <<http://www.spinalcordinjury-paralysis.org/blogs/18/1601>>.

9. Rudacille, Deborah, *Riddle of Gender*, *op. cit.*, págs. 28-29.

10. Jenner, Caitlyn, *The Secrets of My Life*, Nueva York, Grand Central Publishing, 2017.

11. Ehrensaft, Diane, «Gender Nonconforming Youth: Current Perspectives», en *Adolescent Health, Medicine and Therapeutics*, 8, 2017, págs. 57-67.

12. Reardon, Sara, «Largest Ever Study of Transgender Teenagers Set to Kick Off», en *Nature News*, 31 de marzo de 2016, <<http://www.nature.com/news/largestever-study-of-transgender-teenagers-set-to-kick-off-1.19637>>.

13. Swaab, Dick F., y Alicia García Falgueras, «Sexual Differentiation of the Human Brain», art. cit.

## **11. La conciencia: el gran misterio sin resolver del cerebro**

1. Hyosang Lee, *et al.*, «Scalable Control of Mounting and Attack by Esr1+ Neurons in the Ventromedial Hypothalamus», en *Nature*, 509, 2014, págs. 627-632.

2. Baars, Bernard J., *A Cognitive Theory of Consciousness*, Cambridge, Cambridge University Press, 1988.

3. Dehaene, Stanislas, *Consciousness and the Brain: Deciphering How the Brain Codes Our Thoughts*, Viking, Nueva York, 2014.

4. *Ibid.*

5. Salzman, C. Daniel, *et al.*, «Microstimulation in Visual Area MT: Effects on Direction Discrimination Performance», en *Journal of Neuroscience*, 12, núm. 6, 1992, págs. 2331-2355; C. D. Salzman y William T. Newsome, «Neural Mechanisms for Forming a Perceptual Decision», en *Science*, 264, núm. 5156, 1994, págs. 231-237.

6. Logothetis, Nikos K., y Jeffrey D. Schall, «Neuronal Correlates of Subjective Visual Perception», en *Science* n. s., 245, núm. 4919, 1989, págs. 761-763.

7. Logothetis, Nikos K., «Vision: a Window into Consciousness», en *Scientific American*, 1 de septiembre de 2006, <<https://www.scientificamerican.com/article/vision-a-window-into-consciousness>>.

8. Wilson, Timothy D., *Strangers to Ourselves: Discovering the Adaptive Unconscious*, Cambridge (Massachusetts), Harvard University Press, 2002.

9. Wilson, T. D., y Jonathan W. Schooler, «Thinking Too Much: Introspection Can Reduce the Quality of Preferences and Decisions», en *Journal of Personality and Social Psychology*, 60, núm. 2, 1991, págs. 181-192.

10. Libet, Benjamin, *et al.*, «Time of Conscious Intention to Act in Relation to Onset of Cerebral Activity (Readiness-Potential): The Unconscious Initiation of a Freely Voluntary Act», en *Brain* 106, 1983, págs. 623-642.

11. Tversky, Amos, y Daniel Kahneman, «The Framing of Decisions and the Psychology of Choice», en *Science* 211, núm. 4481, 1981, págs. 453-458.

12. Kahneman, Daniel, *Thinking, Fast and Slow*, Nueva York: Farrar, Straus and Giroux, 2011 (trad. esp.: *Pensar rápido, pensar despacio*, Barcelona, Debolsillo, 2013).

13. Craig, A. D., «How Do You Feel-Now? The Anterior Insula and Human Awareness», en *Nature Reviews Neuroscience*, 10, 2009, págs. 59-71; Critchley, Hugo D., *et al.*, «Neural Systems Supporting Interoceptive Awareness», en *Nature Neuroscience*, 7, núm. 2, 2004, págs. 189-195.

14. Wimmer, G. Elliott, y Daphna Shohamy, «Preference by Association: How Memory Mechanisms in the Hippocampus Bias Decisions», en *Science* 338, núm. 6104, 2012, págs. 270-273.

15. Shadlen, Michael N., y Roozbeh Kiani, «Consciousness as a Decision to Engage», en Stanislas Dehaene e Yves Christen (comps.), *Characterizing Consciousness: From Cognition to the Clinic?*, Berlín y Heidelberg, Springer-Verlag, 2011, págs. 27-46.

\* La cifra en España asciende a dos millones. (*N. del T.*)

\* En el caso español, afecta a un 2% de la población, lo que representa casi un millón de personas. (*N. del T.*)

\* En España, según datos del Instituto Nacional de Estadística (INE) publicados en 2018, la esperanza de vida de los hombres es de 80,39 años; la de las mujeres, de 85,73 años. (*N. del T.*)

\* En 2018, en España, el párkinson es la segunda enfermedad en prevalencia, después del alzhéimer. Distintos estudios estiman que hay entre 160.000 y 300.000 personas afectadas, si bien el dato no puede ser confirmado, al no existir un censo oficial de afectados.

\* Según cifras de 2017, en España unas cuatro mil personas padecen corea de Huntington, pero su número podría triplicarse en los próximos años debido al progresivo envejecimiento de la población. *(N. del T.)*

*La nueva biología de la mente* Eric R. Kandel

No se permite la reproducción total o parcial de este libro, ni su incorporación a un sistema informático, ni su transmisión en cualquier forma o por cualquier medio, sea éste electrónico, mecánico, por fotocopia, por grabación u otros métodos, sin el permiso previo y por escrito del editor. La infracción de los derechos mencionados puede ser constitutiva de delito contra la propiedad intelectual (Art. 270 y siguientes del Código Penal).

Diríjase a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos) si necesita reproducir algún fragmento de esta obra.

Puede contactar con CEDRO a través de la web [www.conlicencia.com](http://www.conlicencia.com) o por teléfono en el 91 702 19 70 / 93 272 04 47.

Título original: *The Disordered Mind*

Publicado originalmente en inglés por Farrar, Straus and Giroux (EE. UU.) y Robinson (Reino Unido)

© del diseño de la portada, Planeta Arte & Diseño

© Eric R. Kandel, 2018. Todos los derechos reservados

© de la traducción, Fernando Borrajo Castanedo, 2019

© de todas las ediciones en castellano,

Editorial Planeta, S. A., 2019

Paidós es un sello editorial de Editorial Planeta, S. A.

Av. Diagonal, 662-664, 08034 Barcelona (España)

[www.planetadelibros.com](http://www.planetadelibros.com)

Primera edición en libro electrónico (epub): marzo de 2019

ISBN: 978-84-493-3577-8 (epub)

Conversión a libro electrónico: Newcomlab, S. L. L.

[www.newcomlab.com](http://www.newcomlab.com)