

# PSICOPATOLOGÍA Y CEREBRO: DESDE LOS DEMONIOS A LOS NEUROTRANSMISORES<sup>1</sup>

**Esteban Freidin<sup>2</sup>,  
Gerardo Fernández y Daniel Pitón**  
*Instituto de Investigaciones Médicas “Alfredo Lanari”,  
Argentina*

## ABSTRACT

*Mental disorders have always been a matter of social importance, and the way they have been conceptualized has varied in diverse historical times and contexts. However, since the second half of the 19th century, the idea that mental processes, either normal or abnormal ones, are brain processes, began to grow with scientific facts in its favor. From a therapeutic point of view, in the 1970s, psychiatry experienced a big progress with the development of psychopharmacology, and during the 20<sup>th</sup> century, psychologists developed some therapeutic technics derived from conditioning principles, which have resulted of great efficiency in changing mental illness patients' behavior, thoughts, and emotions. In this article, we explore some studies that have contributed to the understanding of the neurobiology of mental disorders, and besides, we mention some researches which showed that while psychopharmacology and psychology achieve improvements in patients' symptoms, they also modify the functioning of their brains.*

**Key words:** *psychopathology, brain, neuroscience, psychotherapy*

## RESUMEN

*Las enfermedades mentales fueron y son un problema de relevancia social, cuya conceptualización ha variado en diferentes momentos y contextos históricos. Sin embargo, desde la segunda mitad del siglo XIX, la idea de que*

- 
- 1 Este trabajo ha sido realizado con el apoyo de CONICET, y parcialmente financiado por el subsidio UBACYT P602, N. 1022/03. Queremos agradecer a Alba Mustaca y a Mariana Bentosela por sus valiosos comentarios y sugerencias en versiones anteriores de este manuscrito.
  - 2 Psicología Experimental y Aplicada, Instituto de Investigaciones Médicas “Alfredo Lanari”, Combatientes de Malvinas 3150, 1427, Buenos Aires, Argentina. e-mail: efreidin@yahoo.com

*los procesos mentales, tanto normales como anormales, son procesos llevados a cabo por el cerebro, comenzó a fortalecerse con hallazgos científicos que argumentaron en su favor. Desde un punto de vista terapéutico, hacia 1970, se dieron grandes progresos en la psiquiatría con el estallido de la psicofarmacología, y, durante el siglo XX, se idearon un conjunto de técnicas terapéuticas derivadas de los principios generales del condicionamiento que evidenciaron gran eficacia en el cambio de la conducta, los pensamientos y las emociones de las personas afectadas por algunos problemas mentales específicos. En este artículo se exploran algunos de los estudios que han aportado evidencias acerca de la neurobiología de ciertos trastornos psicopatológicos, y a su vez, se hace referencia a algunas investigaciones que muestran que, tanto los psicofármacos como la psicoterapia, al obtener reversiones en los síntomas de los pacientes, modifican también aspectos específicos de su funcionamiento cerebral.*

*Palabras clave: psicopatología, cerebro, neurociencias, psicoterapia.*

**L**as enfermedades mentales fueron y son un problema de relevancia social. En una de las más amplias revisiones de los trastornos mentales realizada en EE.UU., que abarcó 18.000 adultos, se constató que, en un período de seis meses, un 20% de los adultos norteamericanos sufre algún tipo de alteración incluida dentro de la categoría de las psicopatologías; al menos el 8% presenta trastornos de ansiedad, y el 6% ó 7% padece dependencia o abuso de drogas, sobre todo consumo de alcohol. La depresión y trastornos relacionados afecta al 6% de la población evaluada, y al menos 1 de cada 100 es esquizofrénico (Rosenzweig & Leiman, 1992). En el último estudio epidemiológico a gran escala realizado en Norteamérica, hallaron que la depresión tiene una tasa de prevalencia a lo largo de toda la vida del 17.1%, obteniéndose datos similares en el resto del mundo (Nemeroff & Owens, 2002). Las frecuencias totales de al-

teraciones psiquiátricas son comparables en hombres y mujeres, aunque cada sexo presenta tipos de trastornos ligeramente diferentes. Aparecen diferencias sexuales especialmente prominentes en la depresión, que es mucho más frecuente en las mujeres, y en la dependencia de drogas y alcoholismo, que son padecidos en su mayoría por hombres. Determinados trastornos psiquiátricos tienden a aparecer a una edad relativamente temprana, como por ejemplo el abuso de drogas y la esquizofrenia. El rango de edades que oscila entre los 25 a los 44 años presenta picos en depresión, personalidad antisocial, mientras que la alteración cognitiva (p.ej., déficits de memoria) ocurre especialmente en personas de más de 65 años (Rosenzweig & Leiman, 1992). Estos problemas generan sufrimiento en aquellos que los padecen y los familiares y personas que los rodean, y también implican un alto porcentaje de discapacidad y pérdida de producti-

vidad. Por ejemplo, se ha estimado que la depresión es la segunda causa más importante de discapacidad a nivel mundial, sólo superada por el trastorno isquémico de corazón (Nemeroff y Owens, 2002). Este trastorno del estado de ánimo, como motor de conductas suicidas, figura entre las diez principales causas de muerte en muchos países del mundo; aproximadamente el 15% de aquellos que sufren de depresión o trastorno bipolar (i.e., alternancia de episodios depresivos con episodios maníacos) cometen suicidio cada año (Nemeroff, 1998).

Por su parte, algunas características de las sociedades modernas parecen contribuir diferencialmente en la incidencia de ciertos desórdenes mentales. Por ejemplo, continuamente en la televisión y en afiches en las calles de cualquier ciudad, pueden verse modelos de figuras femeninas extremadamente delgadas o masculinas esculturalmente musculosas que podrían estar actuando como factores de presión cultural, principalmente sobre los adolescentes y los jóvenes. La asociación existente entre estas características socioculturales relativamente recientes y el incremento, por ejemplo, en la incidencia de la anorexia que se ha registrado en las últimas décadas, ha conducido a algunos autores a considerar que trastornos de este tipo son síndromes parcialmente determinados por factores psicosociales distintivos de las culturas en las que aparecen (Vandereycken & Hoek, 1992). Por otra parte, la aceleración de los hábitos de vida y el estrés aca-

rreado por las presiones cotidianas y laborales y por la delincuencia, por nombrar sólo algunas, pueden ser vistos como factores vinculados al desarrollo de desórdenes de ansiedad, los que a su vez están íntimamente relacionados con la aparición de síntomas depresivos (Gould, Goodwin & Chrousos, 1988).

En síntesis, considerando estos datos epidemiológicos sobre las enfermedades mentales, y sin olvidar las penosas realidades que hay detrás de los mismos, se puede apreciar que el estudio de los desórdenes psicopatológicos es una empresa de relevancia social. El estudio y el tratamiento de los trastornos mentales representa un gran desafío y, a su vez, una esquivada respuesta que la ciencia se ha propuesto pagar a la sociedad.

En este artículo nos proponemos explorar algunas evidencias acerca de la neurobiología de ciertos trastornos psicopatológicos, haremos referencia a algunos logros que se han obtenidos en el tratamiento de estos problemas y mencionaremos algunas investigaciones que muestran que, tanto los psicofármacos como la psicoterapia, al obtener reversiones en los síntomas de los pacientes, modifican también aspectos específicos de su funcionamiento cerebral.

## **CARACTERÍSTICAS DE LOS TRASTORNOS MENTALES**

Actualmente, los diagnósticos de las enfermedades mentales se realizan principalmente en función de la duración, la frecuencia y la intensidad de

las conductas, pensamientos y emociones anómalas que presentan los pacientes (American Psychiatric Association, 1994). Es frecuente que el diagnóstico de determinadas personas resulte difícil, pues un mismo síntoma puede estar presente en diversos trastornos. La mayoría de las categorías de las enfermedades mentales no cuenta con síntomas patognomónicos (i.e., síntomas cuya presencia permita decidir de manera inequívoca acerca de la presencia de un desorden específico). Esto a su vez conduce a que el acuerdo respecto a los criterios diagnósticos sea siempre un tema controversial en el campo de la psicopatología, y que resulte un constante desafío lograr progresos en esta área. Un importante avance en este aspecto se ha logrado a partir de la realización de los manuales de diagnóstico de enfermedades mentales, como por ejemplo el DSM norteamericano o el CIE europeo, basados en la investigación de numerosos grupos independientes de distintos lugares del mundo. A partir de este esfuerzo en conjunto, se ha logrado establecer consenso respecto a los rasgos característicos y al trazado de los límites que determinan las diversas categorías de desórdenes mentales. El trabajo continuo en este sentido ha permitido y permitirá seguir afinando los criterios para los diagnósticos y las definiciones de la psicopatología.

No obstante, a partir de la breve nómina de trastornos mentales a que se hizo referencia, podemos apreciar que el término *psicopatología* engloba

enfermedades de gran heterogeneidad. Por ejemplo, los pacientes con esquizofrenia suelen presentar síntomas de los denominados psicóticos, como las alucinaciones y los delirios, aunque también se caracterizan por un marcado embotamiento emocional. Por su parte, en los enfermos que padecen el trastorno depresivo mayor predominan rasgos patológicos emocionales, como el estado de ánimo deprimido y la anhedonia (incapacidad para obtener placer), pero también estas respuestas emocionales anormales suelen presentarse junto a ideas delirantes de tinte negativa, asociadas a pensamientos de muerte y suicidio. En las personas con desórdenes de ansiedad aparece sintomatología relacionada a pensamientos de preocupación excesiva en el trastorno de ansiedad generalizada, memorias vívidas del evento traumático y pesadillas recurrentes en el síndrome de estrés postraumático, miedo exagerado hacia determinadas situaciones u objetos en la fobia social o específica, o simplemente respuestas fisiológicas de ansiedad como palpitaciones, temblores y sudoración en el trastorno de pánico, por ejemplo. En el Trastorno Obsesivo Compulsivo (TOC), la ansiedad suele ser desencadenada por ideas que involuntariamente aparecen en el pensamiento de la persona (i.e., ideas obsesivas con frecuencia asociadas a conductas de limpieza, orden y cuidado). Estas ideas perturban al sujeto y demandan una acción (denominada comportamiento ritual, p.ej., lavarse las manos con frecuencias

inusualmente altas) que la persona realiza de manera compulsiva logrando disminuir la ansiedad, al menos hasta la siguiente vez que la idea obsesiva logra imponerse en sus pensamientos. En el ámbito de los trastornos de alimentación, nos encontramos con la anorexia y la bulimia, entre los principales desórdenes. La primera es caracterizada por el rechazo de una alimentación adecuada y por un intenso miedo a engordar, a pesar de que estos enfermos se encuentran muy por debajo de su peso normal. En la bulimia, uno de los síntomas principales es la aparición de crisis de voracidad, en las que los enfermos ingieren una cantidad exagerada de alimentos en un muy breve lapso de tiempo, para luego adoptar conductas compensatorias inadecuadas (p.ej., inducir el vómito) para evitar el aumento de peso (American Psychiatric Association, 1994).

Esta breve descripción no sólo evidencia la gran heterogeneidad que abarcamos cuando hablamos de psicopatología, sino también permite dar una aproximación hacia el reconocimiento de qué aspectos comparan estos diversos trastornos para estar englobados en la categoría de enfermedades mentales. Los síntomas que caracterizan estos desórdenes suelen implicar anormalidades en las áreas del comportamiento, el pensamiento y/o las emociones. Este tipo de funciones son comúnmente denominadas funciones mentales o psicológicas, de ahí que la alteración de las mismas haya conducido a refe-

rirlos como *enfermedades o desórdenes mentales*.

## **LA RELACIÓN MENTE-CEREBRO Y SUS IMPLICACIONES EN EL DESARROLLO DE UN PROYECTO CIENTÍFICO DE LOS TRASTORNOS MENTALES**

La mayoría de las enfermedades mentales mencionadas y los rasgos que las caracterizan no han aparecido de forma exclusiva en las sociedades modernas de los últimos 100 años, en los que se abordó su estudio de manera científica. Por supuesto, en el pasado los nombres y categorizaciones de estos trastornos (si acaso las había) eran muy distintos de las actuales, por lo que las comparaciones entre distintas épocas pueden resultar controversiales.

Durante la época oscurantista y hasta casi el comienzo del siglo XX, comúnmente se consideraba que las personas que presentaban algunos de los síntomas arriba mencionados y que, por lo tanto evidenciaban conductas extravagantes, habían sido víctimas de una posesión satánica o demoníaca y, entonces, su conducta era atribuida a tal ente inmaterial (Eysenck, 1978). Posteriormente, aún dentro de los abordajes precientíficos de estos problemas, el padre del psicoanálisis, Sigmund Freud, conceptualizó los síntomas neuróticos (p.ej., los característicos de la fobia o del trastorno de pánico) como meramente signos observables de complejos subyacentes, reprimidos en el inconsciente, pero demasiado intensos como para permanecer totalmen-

te fuera del alcance de la conciencia. Los síntomas resultarían formaciones de compromiso de la puja de dos fuerzas inconscientes: un aval de represión y el mismo impulso del material reprimido por reaparecer en la conciencia y comandar las acciones de la persona (Eysenck, 1978).

Estos dos enfoques de los trastornos mentales, por sólo mencionar algunos, rara vez vincularon los desórdenes del comportamiento, las emociones y el pensamiento al funcionamiento del cerebro. Esto implicó una concepción difusamente dualista en lo que respecta a la relación entre los procesos mentales y el cerebro; es decir, mente y cerebro fueron considerados entidades diferentes. El psicoanálisis junto con los primeros estudios científicos de la conducta que negaban la importancia de la investigación del cerebro retrasarían la posterior conceptualización científica de las enfermedades mentales (Kandel, 1998).

En 1861, gracias a la observación *post mortem* de cerebros de pacientes con lesiones cerebrales y las correlaciones de estas lesiones con las alteraciones del comportamiento que habían presentado en vida (i.e., método anátomo-clínico), Paul Broca descubrió que un área específica de la corteza del lóbulo izquierdo del cerebro estaba íntimamente vinculada a la capacidad de producir lenguaje hablado. Este hallazgo fue ampliamente confirmado y, desde entonces, la idea de que los procesos mentales, tanto nor-

males como anormales, son procesos llevados a cabo en el SNC, comenzó a fortalecerse con evidencias que argumentaron en su favor (Kandel, 1998).

Las ciencias del cerebro y algunos científicos estudiosos de la conducta comenzaron a realizar esfuerzos por delimitar qué áreas cerebrales o redes y poblaciones neuronales específicas intervenían en el adecuado funcionamiento de distintas funciones psicológicas, así como qué desregulaciones o desvíos se encontraba en la actividad de los cerebros de las personas con problemas psicopatológicos identificables. Este enfoque se vio ampliamente favorecido con la aparición de las técnicas de imágenes cerebrales como la Tomografía Axial Computada (TAC), la Resonancia Magnética funcional (RMf) y la Tomografía por Emisión de Positrones (TEP) que permiten observar, “en vivo” y de manera relativamente no invasiva (en relación al método anátomo-clínico del siglo XIX), la estructura (la TAC) y la actividad del cerebro (la TEP y la RMf) a través del monitor de una computadora.

Las propuestas que especulan sobre las relaciones entre dos instancias consideradas diferentes, mente y cerebro, sea explícita (p.ej., el dualismo cartesiano) o implícitamente (p.ej., el psicoanálisis), han encontrado dificultades para integrarse a este marco científico. Poco a poco los enfoques dualistas, han perdido capacidad de intercambio con el resto de las disciplinas científicas como la neurociencia, la genética del compor-

tamiento, la biología evolutiva y la misma psicología.

En función de la progresiva fuerza ganada por la idea de que *toda función mental es una función cerebral*, comenzó a delinearse un abordaje científico de los problemas psicopatológicos que conceptualizó los mismos como problemas del funcionamiento y/o estructura del cerebro. Este enfoque del problema ha resultado ser heurísticamente valioso, ha estimulado gran número de investigaciones al respecto y, a su vez, ha permitido una mayor comprensión de los factores determinantes y los mecanismos subyacentes a las alteraciones comportamentales de los distintos problemas psiquiátricos; una comprensión que, desde entonces, avanza día a día (Kandel, 1998; para más información ver Freidin & Mustaca, 2001).

A continuación, se presentan algunos de los estudios que han contribuido a la comprensión de la neurobiología de ciertos trastornos psicopatológicos. Por ejemplo, Sheline, Wang, Gado, Csernansky y Vannier (1996) hallaron que la duración de los episodios depresivos está asociada positivamente al grado de atrofia del área cerebral hipocámpica de estos enfermos. A su vez, se ha encontrado, en pacientes con trastorno por estrés postraumático, atrofia en el mismo área del cerebro (Sapolsky, 2000). La atrofia del hipocampo en ambos trastornos se asocia a los excesos de glucocorticoides, una hormona que es secretada como parte de la respuesta al estrés por el organismo. Cuando las

personas se encuentran ante situaciones en las que perciben algún tipo de amenaza, la amígdala (área cerebral vinculada a la respuesta de miedo) envía señales que activan glándulas del sistema endocrino. Las glándulas suprarrenales –i.e., las que se encuentran sobre los riñones– secretan hormonas esteroides (p.ej., glucocorticoides), que facilitan la movilización de las reservas de energía para afrontar la situación estresante, y permiten que el individuo pueda dar una respuesta adecuada ante el supuesto peligro, por ejemplo, huir o luchar. Esta respuesta neuroendocrina es apropiada ante una situación extrema, cuando se afronta un verdadero peligro y se debe tener una rápida reacción; una vez que la amenaza se ha diluido, la respuesta más funcional consiste en el retorno de estas hormonas a sus niveles basales. Por el contrario, cuando esta activación neuroendocrina es crónica, resulta en efectos deletéreos. Luego de que el organismo está sometido por un largo período de tiempo a un agente estresante, aunque más no sea de orden psicológico, como las pesadillas recurrentes en el trastorno por estrés postraumático, el hipocampo no logra inhibir la secreción de hormonas esteroides. Este aumento de la secreción de glucocorticoides sostenida en el tiempo está vinculado a la atrofia neuronal hipocámpica a la que aludimos previamente. A su vez, este cambio estructural específico en el cerebro trae aparejados problemas en el procesamiento de la memoria y en la ca-

pacidad para realizar nuevos aprendizajes, síntomas que pueden observarse tanto en enfermos depresivos como en pacientes con trastorno de estrés postraumático (Sheline & cols., 1996; Sapolsky, 2000).

Por su parte, también los trastornos fóbicos están ligados al mecanismo cerebral del miedo. Las fobias son miedos específicos llevados al extremo, y consistentemente con esto, la actividad del núcleo amigdalino se encuentra involucrada en este desorden. Rauch, Savage y Alper (1995) mostraron que, cuando se expone a los pacientes con fobias simples a los estímulos fóbicos, presentan una actividad aumentada de las zonas límbicas (i.e., el conjunto de estructuras cerebrales que incluye a la amígdala) y paralímbicas, medidas con la TEP.

Otras evidencias que vinculan los síntomas psicopatológicos con el cerebro pueden ser extraídas del campo de los trastornos de alimentación. Por ejemplo, se encontraron altos valores del péptido YY (sustancia que generalmente se encuentra en la región cerebral hipotalámica) en bulímicas en abstinencia de crisis de voracidad. Esta evidencia sugirió que la elevada concentración del péptido YY en el cerebro de los pacientes bulímicos podría funcionar como un impulso a la concreción de uno de los comportamientos patológicos de este trastorno, como son los atracones con comida. Esto también contribuiría a la explicación de por qué en las personas con bulimia, frecuentemente reaparecen síntomas luego de períodos de mejoría

(Kayes, 1992). Por otra parte, se sugirió que la disminución de la saciedad y aumento de la ingesta, junto con el estado de ánimo disfórico que se observa en estos pacientes, estarían relacionados con los bajos niveles de serotonina encontrados en el líquido cefalorraquídeo de las personas con este desorden (Oldman, Walsh, Salcoviskis y cols., 1995). Este neurotransmisor participa en gran cantidad de conexiones sinápticas de áreas cerebrales vinculadas a la modulación de la conducta alimenticia (p.ej., en el hipotálamo), y su desregulación parece estar también relacionada con la aparición de síntomas depresivos. Esto es un ejemplo de un enfoque prometedor y relativamente nuevo en el estudio de la neurobiología de los trastornos mentales, en el que se cambia el foco de investigación, pasando de las enfermedades como categorías cerradas a la consideración de síntomas específicos que pueden estar presentes en varias de ellas. Este abordaje consiste en considerar un síntoma presente en distintas psicopatologías y relacionarlo al compromiso de áreas o conexiones neuronales específicas en el cerebro de los distintos tipos de pacientes (Andreasen, 1997). Así, se ha visto que la alteración del estado del ánimo en pacientes depresivos y bulímicos podría estar vinculada a los cambios en la neurotransmisión serotoninérgica observados en ambos trastornos.

En síntesis, sostener que las funciones mentales no son más que funciones cerebrales, es una postura que

cuenta con importantes evidencias a favor, algunas de las cuales hemos revisado arriba. Estos aportes pueden ser resumidos en la premisa, que muchas veces se transforma en observación, de que las alteraciones específicas de la conducta (p.ej., los síntomas de cualquier trastorno mental) comprenden cambios característicos de la estructura y/o funcionamiento del cerebro.

Este planteamiento nos permite anular la falsa dicotomía que suele establecerse entre el estudio de los procesos fisiológicos y el estudio de los procesos psicológicos. A la fisiología le concierne el funcionamiento de los distintos órganos corporales, incluyendo, por supuesto, el cerebro. La función más importante del cerebro es la organización y control del comportamiento, el pensamiento y las emociones, y esto es justamente el objeto de estudio de la psicología (Gray, 1985). Esta imagen sofisticada en la que conceptualizamos las enfermedades mentales como desórdenes del funcionamiento mental que ocurren en el cerebro es esencial en la construcción y desarrollo de un proyecto científico de la psicopatología (Andreasen, 1997).

## LOS PSICOFÁRMACOS

La manera de conceptualizar un problema, muchas veces trae en sí mismo la forma de enmarcar la búsqueda de soluciones. Desde una concepción científica, se argumenta que, sean cuales fueren los factores causales de las enfermedades mentales, deberían encontrarse diferencias en el funcionamiento y/o la anatomía del ce-

rebro de las personas que los padecen respecto a personas sanas. Desde esta conceptualización del problema, partieron consistentes búsquedas de respuestas.

En un comienzo, algunos psiquiatras vieron en el cerebro el lugar de intervención por excelencia para buscar soluciones a estos desórdenes. A fines de la década de 1950 y en los años 60, se descubrió de manera no intencional que determinadas drogas producían cambios en el estado de ánimo, en el pensamiento y en la conducta. Un ejemplo fue el caso de las mejorías en el estado de ánimo de tuberculosos con síntomas depresivos, tras la aplicación de un agente prescripto contra la tuberculosis. A partir de esta observación, y luego de posteriores estudios, se desarrolló la droga IMAO (i.e., inhibidora de la monoamino oxidasa) que es considerada parte de la primera generación de fármacos antidepresivos (Nemeroff, 1998). Hacia 1970, se dieron grandes progresos en la psiquiatría con el estallido de la psicofarmacología, al mejorar la objetividad de los diagnósticos psiquiátricos, y al hallar tratamientos farmacológicos relativamente efectivos para algunos trastornos mentales, como la depresión y el trastorno maniaco-depresivo (Kandel, 1998). En un comienzo, los primeros psicofármacos se descubrían de manera no intencional, y por lo tanto no se conocía demasiado acerca de sus mecanismos de acción en el cerebro. Actualmente, se pueden conocer las vías por las que algunos psicofármacos

afectan el comportamiento. Por ejemplo, se constató que el metabolismo de la amígdala disminuía en el cerebro de aquellos depresivos que respondían positivamente al tratamiento con drogas antidepressivas (Drevets, 1999). Al investigar los mecanismos de acción de los psicofármacos, se han logrado avances en la obtención de drogas cuyos efectos terapéuticos son más específicos y directos, al mismo tiempo que se han logrado evitar algunas de las consecuencias secundarias indeseadas de su consumo.

En resumen, desde un marco en el que se comprendían los trastornos mentales como problemas en el funcionamiento del SNC, los primeros intentos en la búsqueda de cambios en las emociones, en los pensamientos y/o en las conductas de los pacientes psiquiátricos se enfocaron en el estudio de fármacos específicos que ejercían su acción sobre el cerebro.

## **TRATAMIENTOS PSICOLÓGICOS EFECTIVOS**

Al referirnos a los intentos de modificación del comportamiento buscados cuando abordamos el tratamiento de los trastornos mentales, es necesario mencionar los aportes de la psicología básica y aplicada. Los psicólogos experimentales desde principios de siglo XX, entre los más reconocidos el ganador del Premio Nóbel Ivan Pavlov, han estudiado sistemáticamente y con procedimientos rigurosos la producción de cambios en la conducta animal y humana a través de procesos de aprendizaje. Un estudio clásico fue el

realizado por Pavlov en el condicionamiento de la respuesta salivatoria en perros (Pavlov, 1927). Otro ejemplo paradigmático en los estudios de aprendizaje con animales no humanos han sido los experimentos realizados en lo que se denominó “caja de lanzadera”. Esta caja consta de dos partes, separadas por una valla; los animales pueden saltar fácilmente esa valla para pasar de un lado a otro de la caja. A través del piso pueden enviarse descargas eléctricas de manera independiente a cada lado de la caja. Esta corriente genera dolor en el animal y determina que éste salte hacia el otro lado en el que no hay descargas en ese momento, así *escapando* de las mismas. Si ahora incorporamos un sonido *previo* a cada presentación de la descarga, el perro rápidamente aprenderá a *evitar* la descarga, saltando al otro lado al escuchar el mismo. En este procedimiento, el comportamiento del organismo (p.e., emisión de gemidos), así como algunas de sus medidas fisiológicas (p.e., la defecación, y la aceleración del latido cardíaco y de la respiración cuando se presentaba el sonido), evidenció la participación de procesos emocionales vinculados a la ansiedad y el temor. Cuando se asocia el sonido a la descarga, el primero parece adquirir la posibilidad de desencadenar reacciones de temor (i.e., miedo condicionado clásicamente), y por lo tanto el animal escapa al sonido saltando, al igual que previamente hacía con la descarga (Eysenck, 1978). A su vez, el animal, al saltar hacia el otro lado de

la caja, se ve recompensado por la terminación o evitación de la descarga, lo que también conduce a sostener este proceso de aprendizaje. No obstante, a diferencia del condicionamiento clásico que responde a las contingencias entre el EC y el EI independientemente del comportamiento del sujeto, el aprendizaje que resulta del refuerzo que obtiene el animal como consecuencia de su conducta se ha denominado condicionamiento instrumental (Domjan, 1999). Este tipo de aprendizaje es representado en una de las leyes psicológicas más antiguas, que es la Ley del Efecto de Edward Lee Thorndike, quien fue uno de los principales propulsores del estudio experimental del aprendizaje. Él expresaba esta ley de la siguiente manera: “De las varias respuestas dadas en la misma situación, aquellas que sean acompañadas o cercanamente seguidas por la satisfacción del animal serán, permaneciendo las demás variables iguales, las más firmemente conectadas con la situación (...) [A] Mayor (...) satisfacción (...) mayor será el fortalecimiento (...) de la conexión” (Thorndike, 1911, p.24, extraído de Domjan, 1999).

Con la acumulación y sistematicidad de este tipo de estudios se lograron establecer varios factores moduladores y principios generales del aprendizaje, considerado en su sentido más amplio como cambios relativamente permanentes de la conducta debidos a la experiencia (Domjan, 1999). Sobre la base de estos logros experimentales (psicología básica), algunos psicólogos pioneros, entre ellos

J.B Watson, propusieron hipótesis de adquisición y tratamiento de trastornos neuróticos con simples modelos de condicionamiento. Se conjeturó que algunos trastornos eran producto de aprendizajes disfuncionales, por lo que podían ser combatidos logrando que el paciente realizara nuevos aprendizajes incompatibles con sus síntomas. Esto dio origen a la terapia de la conducta, hoy enriquecida por los abordajes cognitivo-comportamentales. Un ejemplo de este tipo de modelos es aquel que Watson elaboró para explicar y tratar las fobias y obsesiones en humanos. Watson sostenía que al igual que un perro se condicionaba a desarrollar reacciones de temor ante un sonido (como en el ejemplo último), gran parte de los trastornos fóbicos podían explicarse como reacciones emocionales condicionadas. Él proponía entender la fobia como el aprendizaje de una asociación circunstancial entre el estímulo fóbico (tal vez, inicialmente neutro) y una situación emocionalmente intensa y negativa. En la condición experimental del ejemplo, el animal aprendía a saltar una valla para evitar la descarga señalada por un sonido; no obstante, cuando los ensayos experimentales continúan, pero la descarga ya no se presenta más (i.e., en la etapa de extinción del aprendizaje), el animal difícilmente permanece sin reacciones de temor y sin saltar ante el sonido, a pesar de que éste ya no anticipa la descarga. De igual forma, pensaba Watson, los fóbicos evitan sistemáticamente los estímulos que les generan temor, por-

que la conducta de evitación es recompensada por la disminución de la ansiedad, descenso que por su parte los obsesivos logran a través de sus comportamientos rituales. Al evitar los estímulos fóbicos o al realizar las conductas compulsivas, estos pacientes no logran “la prueba de realidad” que les permitiría comprobar que esos estímulos no generan consecuencias negativas más que sus reacciones de temor aprendidas (Eysenck, 1978).

Algunas teorías actuales sobre las fobias se concentran en la idea de la preparación, que sostiene que estamos preparados evolutivamente para aprender ciertas cosas con mayor facilidad que otras. Por ejemplo, es más fácil que aprendamos a tener miedo a las víboras o arañas que a un enchufe eléctrico, simplemente porque este último apareció recientemente en la historia filogenética de nuestra especie. Esto implica que aún no se han generado preparaciones innatas para lidiar con esta clase de estímulos, aunque para aquellos que viven en las modernas ciudades sea potencialmente más riesgoso un enchufe de electricidad (que puede dar una descarga mortal) que una víbora, que rara vez tendrán ocasión de cruzar en sus vidas cotidianas (Ledoux, 1996).

En resumen, uno de los mecanismos por el cual se cree se puede adquirir un trastorno fóbico, es que el sujeto, al atravesar una situación traumática, asocia sus intensas emociones de miedo a un objeto presente en la misma, siendo más probables las

asociaciones con objetos preparados evolutivamente (p.ej., víboras y arañas o estímulos con características parecidas; Ledoux, 1996).

Este modelo contenía en sí mismo la solución del problema, lo que en términos de la fobia y TOC implicó un tratamiento eficaz. Si se inmoviliza al perro de tal manera que no pueda saltar, y entonces experimente que el sonido ya no precede a la descarga eléctrica, éste extingue sus respuestas de ansiedad y temor ante el sonido. Lo mismo había que lograr con los fóbicos y obsesivos. Así surgió la terapia de exposición y de prevención de respuesta para estos trastornos, que consiste en *prevenir* que el sujeto, ante un estímulo ansiógeno, realice la respuesta que frecuentemente utiliza para descender sus niveles de ansiedad (p.ej., lavarse las manos en el TOC, o evitar el estímulo fóbico en la fobia). En un primer momento, estos estímulos que el paciente estaba acostumbrado a evitar generan gran ansiedad, y activan su sistema límbico, sistema cerebral vinculado al procesamiento emocional. Sin embargo, lenta y gradualmente, mientras el paciente practica técnicas de relajación, la ansiedad suele descender, y finalmente el sujeto extingue sus respuestas de miedo, pues la exposición a esta situación no trae consecuencias negativas, y comienza a asociarse a un estado de relajación (Eysenck, 1978).

Éstas y otras técnicas terapéuticas derivadas de los principios generales del condicionamiento han evidenciado gran eficacia en el cam-

bio de la conducta, el pensamiento y las emociones de las personas afectadas por algunos problemas mentales específicos. Es consistente con el enfoque científico de la relación mente-cerebro pensar que estos cambios comportamentales terapéuticos reflejan cambios en el funcionamiento cerebral de los pacientes.

Si bien a principios del siglo XX ciertos psicólogos experimentales rechazaron el estudio del cerebro, otros, como Pavlov (1927), desde un comienzo especularon que los cambios que podían observarse en el comportamiento de sus animales experimentales debían responder al establecimiento de nuevas conexiones neuronales en el cerebro de los mismos o, al menos, al fortalecimiento de conexiones ya existentes. Lo que entonces era sólo una especulación, hoy es un hecho científico. Estudios con modelos simples, como los realizados en el caracol marino *Aplysia*, han brindado evidencia de que el aprendizaje produce cambios sostenidos en la efectividad de las conexiones sinápticas (Kandel, Schwartz y Jessell, 1997). Según Kandel, Premio Nóbel de Fisiología 2000, no puede haber cambios persistentes en la conducta que no estén reflejados en el SNC, ni cambios persistentes en el SNC que no estén reflejados en cambios en algún nivel de organización de la conducta (Kandel, 1998). Un ejemplo en el campo de la psicopatología es la evidencia de que la plasticidad neuronal en la amígdala es crucial para la adquisición de un miedo condicionado, mecanismo que –como arriba se men-

cionó– estaría involucrado en muchos desórdenes de ansiedad en humanos. De hecho, se encontró que veteranos de guerra con desorden por estrés postraumático evidenciaban diferencias en el flujo de sangre de áreas cerebrales específicas, entre ellas la corteza orbitofrontal, respecto a ex combatientes sin trastornos de ansiedad. Puesto que para extinguir una respuesta de miedo condicionado se requiere la inhibición orbitofrontal de la amígdala, estas marcadas diferencias en la corteza orbitofrontal de los pacientes con estrés postraumático sugieren un correlato neuroanatómico de su fracaso por extinguir sus crónicas y disfuncionales respuestas de estrés ante estímulos normalmente no significativos (Charney, Grillon y Bremner, 1998).

En síntesis, acabamos de describir cómo (además de la utilización de psicofármacos) el comportamiento y las emociones pueden modificarse a partir de aprendizajes funcionales (p.ej., aprender a andar en bicicleta) o disfuncionales (p.ej., en la adquisición de una fobia).

Por una parte, los psicofármacos actúan inicialmente a nivel bioquímico, llegando a producir cambios fisiológicos en el cerebro que se expresan a simple vista en cambios de la conducta de la persona; por otro lado, la psicoterapia busca intervenir produciendo nuevos aprendizajes que modifiquen directamente la conducta, los pensamientos y las emociones que dificultan la vida del paciente. Si quisiéramos poner la hora correcta en un

reloj, podríamos mover los mecanismos que se encuentran debajo de las agujas y así lograríamos mover las mismas hasta la posición adecuada. No obstante, buscando el mismo objetivo, también podríamos proceder moviendo directamente las agujas, lo cual inevitablemente provocaría el movimiento de los engranajes del reloj (i.e., cambios a nivel de los mecanismos). De forma análoga, ocurre con los cambios que se busca producir en los pacientes psiquiátricos. A través de la utilización de los psicofármacos, procedemos a nivel bioquímico y logramos cambios en el comportamiento. Al utilizar terapias psicológicas efectivas, procedemos en sentido inverso, obtenemos cambios en la conducta, pero no sólo eso: el terapeuta que obtiene mejorías en el paciente, estaría produciendo necesariamente cambios en el cerebro del mismo.

Esto no es sólo una posible inferencia, sino un hallazgo. En el año 1992, se mostró por primera vez que una terapia psicológica que logra cambios funcionales en el comportamiento del paciente y revierte sus síntomas, produce cambios en áreas específicas del cerebro previamente asociadas a la sintomatología. Parte de este hallazgo consistió en descubrir que el TOC está generalmente asociado a hiperactividad en el núcleo caudado derecho (área basal del cerebro) de los pacientes. Luego de tratar a pacientes que presentaban este trastorno con la aplicación de un psicofármaco (fluoxetina) o bien con terapia de la conducta (con las técnicas de exposición y de preven-

ción de respuesta, descritas brevemente con anterioridad), encontraron un decremento sustancial en la actividad del núcleo caudado derecho – medido como tasa metabólica de glucosa– en aquellos que respondían positivamente a los tratamientos. Los pacientes que evidenciaban mejorías (i.e., reducción de síntomas) luego de la terapia psicológica tenían un significativo decremento bilateral en la tasa metabólica de glucosa en el núcleo caudado comparado con aquellos que no respondieron al tratamiento. A su vez, hallaron que los cambios en la sintomatología de los pacientes correlacionaban positivamente con las modificaciones en la actividad de esta área basal del cerebro (Baxter, Schwartz, Bergman & cols., 1992). En otro estudio, constataron que había decrementos significativos en los niveles de la hormona tiroidea T4, en aquellos pacientes depresivos que respondían a la terapia cognitivo-comportamental respecto de aquellos enfermos que no mejoraban (Joffe, Segal & Singer, 1996). Estos cambios en la hormona T4 de pacientes diagnosticados como depresivos habían sido previamente encontrados con el uso de psicofármacos antidepressivos. Estos dos ejemplos ilustran que los psicofármacos y la psicoterapia actúan modificando aspectos específicos del funcionamiento cerebral o neuroendocrino de los pacientes con trastornos mentales al obtener reversiones en sus síntomas.

Al igual que en la analogía del reloj, sabemos que al producir cambios

en un nivel del organismo, estamos modificando otros y que, por lo tanto, podemos llegar al mismo resultado final (poner en hora el reloj u obtener mejoras en el paciente psiquiátrico) por diferentes caminos: sea mover las agujas o mover los engranajes en el reloj, sea utilizar psicofármacos o terapias psicológicas efectivas en el tratamiento de los trastornos psicopatológicos.

## CONCLUSIONES

Este conjunto de hallazgos científicos muestra que las características comportamentales, emocionales y cognitivas de los pacientes con desórdenes psicopatológicos se condicen con alteraciones específicas en la estructura y/o funcionamiento cerebral. Los estudios mencionados junto con las evidencias de la efectividad de las terapias psicofarmacológicas y psicológicas en el tratamiento de estos trastornos, y los cambios que logran a nivel bioquímico, neurofisiológico y cognitivo-conductual-emocional, señalan de manera inequívoca que la ciencia está transitando un camino adecuado en la búsqueda de tratamientos eficaces y de un mayor conocimiento de los desórdenes mentales. Esto es un mensaje que nos alienta a pensar que al fin contamos con pruebas confiables para esperar de un futuro no muy lejano un conocimiento profundo y soluciones definitivas para estos problemas de gran relevancia social.

## REFERENCIAS

- American Psychiatric Association (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Am. Psychiatric Assoc., Washington DC, 4<sup>th</sup> Ed.
- Andreasen, N. D. (1997). "Linking mind and brain in the study of mental illness: a project for a scientific psychopathology". En: *Science*, 275, pp. 1586-1593.
- Baxter, L. R., Schwartz, J. M. Bergman, K. S. et al. (1992). "Caudate glucose metabolic rate changes with both drug and behavior therapy for obsessive-compulsive disorder". En: *Archives of General Psychiatry*, 49, pp. 618-689.
- Charney, D. S., Grillon, C. & Bremner, J. D. (1998). "The neurobiological basis of anxiety and fear: circuits, mechanisms, and neurochemical interactions (part 1)". *The Neuroscientist*, 4, 1, pp. 35-44.
- Domjan, M. (1999). *Principios de aprendizaje y conducta*. 4<sup>o</sup> edición, México: International Thomson Editores.
- Drevets, W. C. (1999). "Prefrontal cortical-amygdalar metabolism in major depression". En: *Annals of the New York Academy of Sciences*, 877, pp. 614-637.
- Eysenck, H. J. (1978). *Usted y la neurosis*. Buenos Aires: Ed. Huemul.
- Freidin, E & Mustaca, A (2001). "Aportes teóricos de Kandel a la psiquiatría y a la psicología". En: *Medicina*, 61, pp. 898-902.
- Gould, P. W., Goodwin, F. K. & Chrousos, G. P. (1988). "Clinical and Biochemical manifestations of depression. Relation to neurobiology of stress (Second of two parts)". En: *The New England Journal of Medicine*, 319, 7, pp. 413-420.
- Gray, J. A. (1985). "A whole and its parts: Behavior, the brain, cognition and emotion". En: *Bulletin of The British Psychological Society*, 38, pp. 99-112.
- Joffe, R., Segal, Z. & Singer, W. (1996). "Change in thyroid hormone levels following response to cognitive therapy for major depression in women". En: *American Journal of Psychiatry*, 153, pp. 411-413.
- Kandel E. R., Schwartz, J. H. & Jessell T. M. (1997). *Neurociencia y conducta*. Madrid: Prentice Hall.

- Kandel, E. R. (1998). "A new intellectual framework for psychiatry". En: *American Journal of Psychiatry*, 155, pp. 457-469.
- Kayes, W. (1992). "Neuropeptide abnormalities". En: *Psychobiology and Treatment of Anorexia Nervosa and Bulimia Nervosa*. Compilado por Halmi, K.. Washington: American Psychiatric Press,
- Ledoux, J. E. (1996). *The emotional brain. The mysterious underpinnings of emotional life*. New York: Simon and Shuster.
- Nemeroff, Ch. B. (1998). "The Neurobiology of Depression". En: *Scientific American*, pp. 28-35.
- Nemeroff, Ch. B. & Owens, M. J. (2002). "Treatments of mood disorders". En: *Nature neuroscience supplement*, 5, pp. 1068-1070.
- Oldman, A., Walsh, A., Salcoviskis, P. et al (1995). "Biochemical and behavioral effects of acute tryptophan depletion in abstinent bulimic subjects: a pilot study". En: *Psychological Medicine*, 25, pp. 995-1001.
- Pavlov, I. P. (1927). *Conditioned reflexes*. Oxford: Oxford University Press.
- Rauch, S. L., Savage, C. R. & Alper, M. N. (1995). "A positron emission tomographic study of simple phobic symptom provocation". En: *Archives General Psychiatry*, 52, pp. 20-28.
- Rosenzweig, M. R. & Leiman, A. I. (1992). *Psicología Fisiológica* (2da. Ed.). McGRAW-HILL/teramericana de España.
- Sapolsky, R. M. (2000). "Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders". *Arch. Gen. Psychiatry*, 57, pp. 925-935.
- Sheline, Y. I., Wang, P. W., Gado, M., H., Csernansky, J. G. & Vannier, M. W. (1996). "Hippocampal atrophy in recurrent major depression". En: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 93, pp. 3908-3913.
- Vandereycken, W. & Hoek, H. (1992). "Are eating disorders culture-bound syndromes?". En: *Psychobiology and Treatment of Anorexia Nervosa and Bulimia Nervosa*. Compilado por Halmi, K. Washington: American Psychiatric Press.

---

Recibido el 20 de febrero y aceptado el 11 de marzo de 2004