

# Conociendo el cerebro, avanzando en la curación de las enfermedades mentales

*Benedicto Crespo Facorro*

Departamento de Medicina y Psiquiatría  
H.U. Marqués de Valdecilla. Universidad de Cantabria

Hoy en día nadie discute que las enfermedades mentales son enfermedades del cerebro. El comportamiento y el pensamiento humano son el producto de la actividad cerebral y por tanto sus alteraciones (síntomas psiquiátricos) son la consecuencia de un funcionamiento cerebral anómalo. El cerebro es el producto de dos factores que interactúan entre sí continuamente desde la gestación: la herencia (genes) y el entorno (ambiente). Esto determina la singularidad del ser humano, individuos únicos con modos de enfermar únicos. El cerebro es un órgano en continuo cambio (órgano plástico) a lo largo del discurrir de los años de tal manera que alteraciones causadas por errores biológicos genuinos y por la acción de factores ambientales durante etapas claves del desarrollo pueden ocasionar la aparición de enfermedades mentales graves. Para complicarlo más, y de manera interesante se sabe que acontecimientos estresante sufridos durante los primeros años de vida determinan variaciones de la estructura y la expresión genética, y hacen que el cerebro pueda ser modificado de forma diferente por las experiencias posteriores de la vida adulta.

## La esquizofrenia

La esquizofrenia es una enfermedad del cerebro crónica, grave e incapacitante. El uno por ciento de la población es afectada por esta enfermedad en algún momento de su vida. Habitualmente se entendía que la esquizofrenia afecta al hombre y a la mujer con la misma frecuencia, aunque estudios recientes parecen indicar una mayor presencia entre varones. Esta enfermedad tiende a producirse en una edad más temprana

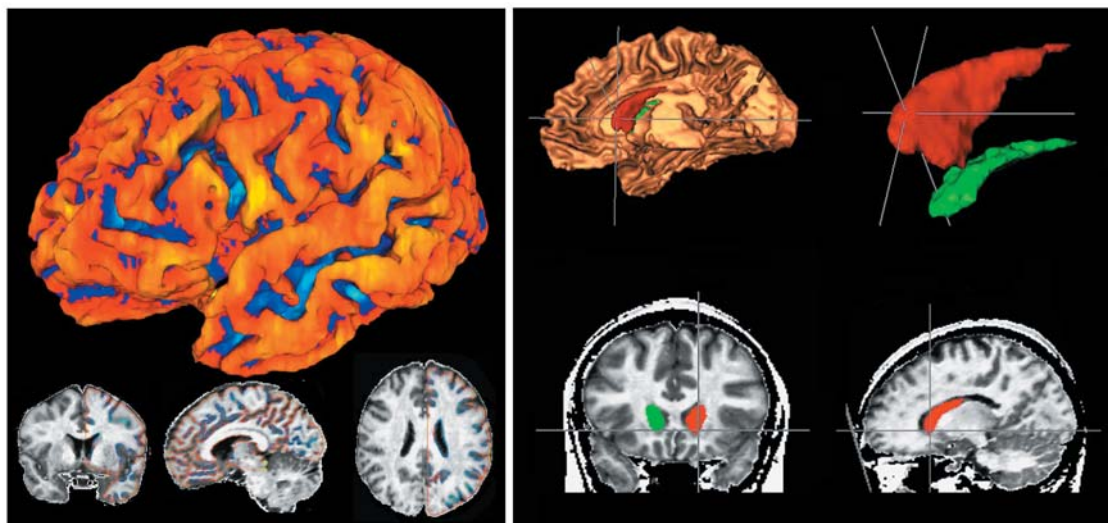


Figura 1. Reconstrucción tridimensional de un cerebro mediante imágenes de resonancia magnética.

en el hombre, generalmente entre los dieciséis y veinticuatro años, mientras que en la mujer generalmente se produce entre los veinte y treinta y cuatro años. Las personas con esquizofrenia a menudo sufren síntomas tales como escuchar voces, estar convencido que otras personas pueden leer su mente, controlar sus pensamientos o están conspirando en contra de ellos. Estos síntomas causan temor y retraimiento. El habla y el comportamiento son afectados y pueden tornarse hasta incomprensibles. La esquizofrenia se da en todas partes del mundo. La gravedad de los síntomas y la larga duración de la enfermedad tienden a causar un alto grado de discapacidad. Los medicamentos y otros tratamientos usados para la esquizofrenia sirven para reducir y controlar los síntomas, solo si se siguen de la manera indicada por el médico.

La evolución de la esquizofrenia es variable. Algunas personas sufren un solo episodio psicótico y se recuperan. Otras tienen muchos episodios de psicosis en el transcurso de su vida, pero entre dichos períodos llevan una vida normal. Otras personas sufren de esquizofrenia “crónica”, la que se manifiesta en forma continua o recurrente. Éstas generalmente no se recuperan del todo y típicamente requieren tratamiento con medicamentos a largo plazo.

## El modelo de vulnerabilidad-estrés en la esquizofrenia

El curso de la esquizofrenia puede ser entendido desde el modelo vulnerabilidad-estrés. De acuerdo con este modelo, la esquizofrenia está causada por una vulnerabilidad (predisposición) biológica cerebral y psicológica subyacente, determinada tempranamente por factores genéticos y ambientales (por ejemplo, perinatales). Una vez la vulnerabilidad biológica está establecida, la aparición de la enfermedad y su curso, incluyendo las recaídas, está determinado por la interacción de factores biológicos y psicosociales. Entre los factores biológicos que afectan al curso de la esquizofrenia, la medicación y el abuso de sustancias (drogas) son los más críticos. Los antipsicóticos o neurolépticos (fármacos habituales en el tratamiento de la enfermedad) pueden reducir la gravedad de los síntomas y el riesgo de recaídas, mientras que el consumo de drogas puede empeorar los síntomas y contribuir a las recaídas. Entre los factores psicosociales que afectan a la esquizofrenia los más importantes son el estrés, las habilidades de afrontamiento y el apoyo social. El estrés puede actuar como detonante de la enfermedad, empeorando síntomas y precipitando recaídas. El apoyo social puede actuar tanto en la reducción de los efectos del estrés en la vulnerabilidad como potenciando las habilidades del paciente para afrontarlo. El modelo de vulnerabilidad-estrés proporciona un heurístico útil que guía el manejo de los tratamientos de la esquizofrenia. Los tratamientos relevantes deberían incluir la medicación para reducir la vulnerabilidad biológica; minimización de uso perjudicial de sustancias y de las situaciones de estrés ambiental; y mejora del apoyo social.

## Imagen cerebral y esquizofrenia

El desarrollo de las técnicas de neuroimagen ha dado a la psiquiatría una ventana a través de la cual mirar directamente al cerebro. El entendimiento de los mecanismos que subyacen en las enfermedades mentales, reside en el estudio y el conocimiento de la anatomía y la fisiología cerebral, y de las funciones cognitivas y emocionales que el cerebro produce. El advenimiento de las técnicas de neuroimagen nos ha dotado de la capacidad de ver cosas que simplemente no podíamos ver antes. El psiquiatra contemporáneo está en una posición parecida al traumatólogo o cardiólogo cuando fueron inventadas las técnicas de rayos X. Las técnicas de resonancia magnética (RM), con todas sus modalidades, o la tomografía por emisión de fotón único (SPECT) o de positrones (PET) constituyen herramientas tecnológicas de última generación que permiten explorar, evaluar, y medir

funciones y disfunciones del cerebro en personas sanas y en aquellas que padecen una enfermedad mental.

Es importante destacar que aunque las distintas técnicas de neuroimagen producen unas imágenes bellas, la neuroimagen no consiste en "tomar fotografías del cerebro". La neuroimagen debe ser siempre entendida como un grupo de tecnologías interrelacionadas que proporcionan al investigador y al psiquiatra clínico una oportunidad de medir y cuantificar, de probar procesos dinámicos de fisiología y metabolismo, de evaluar los efectos de determinados fármacos o sustancias químicas, y de explorar la interrelación entre actividad mental y fisiología cerebral. De esta forma, si somos capaces de diseñar modelos imaginativos y sofisticados, incluso las técnicas que generan una visión estática del cerebro, tal como la RM, pueden de hecho representar un camino para explorar procesos dinámicos tales como el desarrollo cerebral y el envejecimiento cerebral.

En esta línea comencé mi carrera investigadora hace ya 15 años. Lejos de discutir aquí los hallazgos concretos, quería expresar las ideas y objetivos que mueven esas investigaciones. Postulamos que el cerebro de personas que sufren la enfermedad puede presentar ya desde el inicio de la enfermedad un déficit en el volumen de sustancia gris, espesor de la corteza e integridad de los tractos de sustancia blanca que pudieran estar asociado a la propia enfermedad o a determinados aspectos clínicos de la misma. Los estudios estructurales han demostrado cómo muchas de las alteraciones descritas estarían ya presentes desde el inicio de los síntomas clínicos de la enfermedad, en fases previas e incluso en familiares de pacientes, lo cual implica que en una medida importante estas anomalías pueden estar indicando la existencia de alteraciones del normal neurodesarrollo en los individuos afectados de la enfermedad con un componente genético familiar importante.

## Esquizofrenia y genes

El componente genético (heredabilidad) de la esquizofrenia es de un 80%. Otro dato importante es que gemelos idénticos solo presentarán una concordancia del 50%, es decir los genes explican mucho pero no todo sobre la enfermedad. Aún no se conocen de manera exacta cuáles y cuántos son los genes que predisponen a la psicosis, pero eso no impide estudiar la relación entre ciertas variantes genéticas y aspectos clínicos (respuesta al tratamiento, las alteraciones cognitivas, evolución de la enfermedad) y cerebrales

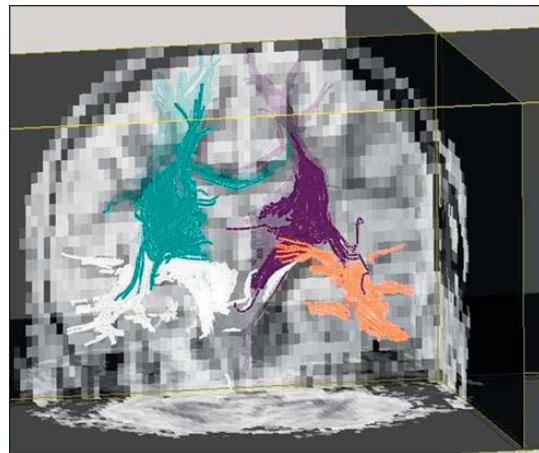


Figura 2. Reconstrucción tridimensional de los tractos de sustancia blanca

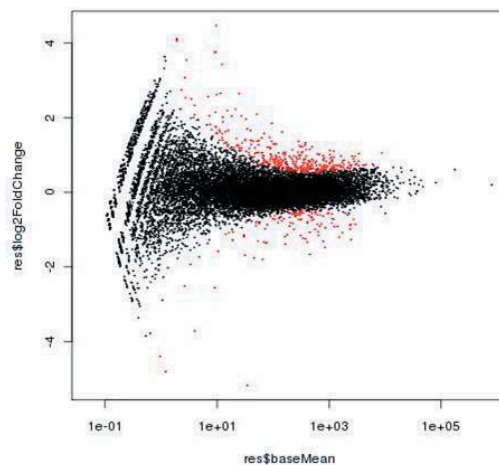


Figura 3. Resultados de un estudio de expresión génica en esquizofrenia realizado en la Universidad de Cantabria. El gráfico que muestra la expresión diferencial de 375 genes (en rojo) entre pacientes y sujetos sanos.

(alteraciones volumétricas y morfológicas del cerebro). Hoy en día todo pasa por hacer genética, pero muchas veces los hallazgos no son relevantes. Yo soy enemigo de crear falsas expectativas sobre el futuro, en un contexto en el que se habla de “tratamientos a la carta” y en un momento en el que la genética parece invadirlo todo, creo que debemos establecernos en un escepticismo positivo. Como en neurociencia, empezamos a saber la estructura del DNA pero desconocemos lo más importante cómo y por qué se activa o se inactiva ese DNA de una manera determinada en el tiempo. Las diferencias en la estructura del DNA (la mayoría de los estudios realizados hasta la fecha) no nos aclararan totalmente las bases biológicas de la enfermedad y es por esto que nos debemos adentrar en un mundo aun más complejo como es el de la expresión genética y la producción de proteínas. En los últimos años estamos desarrollando investigaciones en esta área de desarrollo de investigación que es la genómica y transcriptómica. Identificar variaciones genéticas no basta, además hay que saber cómo esas variaciones producen una alteración de la función del gen, y ese salto aún está por explorar

## Esquizofrenia y cannabis

El consumo de cannabis multiplica el riesgo de padecer esquizofrenia y es, por tanto, uno de los factores ambientales más determinantes en el desarrollo y evolución de la enfermedad. Sabemos que el cannabis multiplica por 2,5 o 3 el riesgo de desarrollar psicosis, y también que su influencia es mayor cuanto más jóvenes son las personas cuando empiezan su consumo. El consumo de cannabis no solo tiene una responsabilidad en la aparición de la psicosis, sino que además empeora la evolución y el pronóstico, por cuanto que aumenta el número de recaídas y la gravedad de los episodios. Esta influencia se debe a que la marihuana estimula la secreción de dopamina, uno de los neurotransmisores directamente implicados en la enfermedad psicótica. Junto al cannabis, la cocaína y la anfetamina son otras drogas que tienen un efecto negativo en la enfermedad. Sin duda que estos aspectos que relacionan el consumo de cannabis con enfermedades mentales graves deben ser también consideradas a la hora de las discusiones político-sociales sobre la legalización de esta droga.

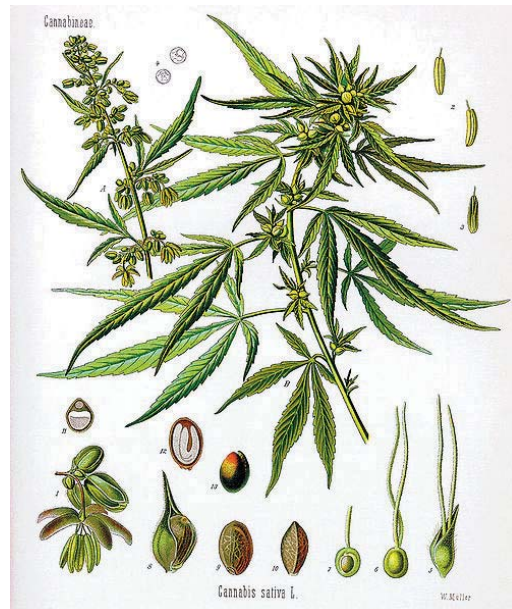


Figura 4. El consumo de *Cannabis sativa* es uno de los factores ambientales que aumenta el riesgo de padecer esquizofrenia.

## Reflexiones

Si ya la investigación del cerebro es altamente compleja, el conocimiento de las bases biológicas de las enfermedades psiquiátricas representa el reto más apasionante de la neurociencia. La disponibilidad de sofisticadas herramientas de investigación en el campo de la neuroimagen y de la genética nos permite ir postulando y comprobando hipótesis relacionadas con la esquizofrenia. Herramientas que deben ser puestas a disposición de personas intelectualmente inquietas y brillantes dispuestas a dedicar su tiempo y esfuerzo al conocimiento del cerebro. La cautela y la capacidad crítica deben ser nuestros compañeros en un viaje equivoco y presumiblemente largo que no ha hecho más que comenzar y que nos llevará en un futuro a conocernos.