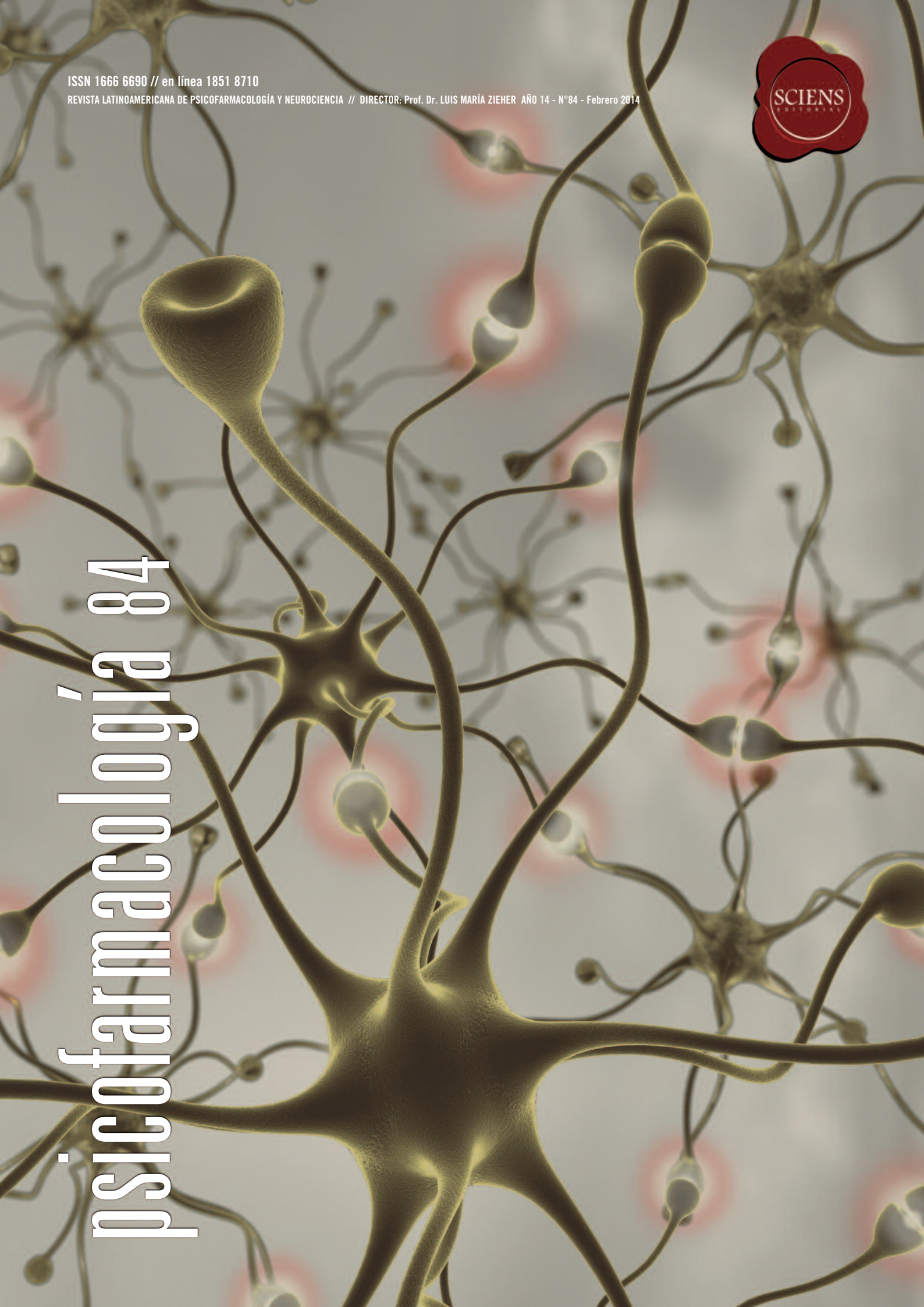


ISSN 1666 6690 // en línea 1851 8710

REVISTA LATINOAMERICANA DE PSICOFARMACOLOGÍA Y NEUROCIENCIA // DIRECTOR: Prof. Dr. LUIS MARÍA ZIEHER AÑO 14 - N°84 - Febrero 2014



# psicofarmacología 84



# Sumario

## Sección de ética

### 05 | Los valores de la ética

Prof. Dr. Luis Allegro

## Artículos y revisiones

### 07 | Organización de las redes cerebrales

Prof. Dr. Luis María Zieher

### 13 | Los delirios en la anorexia nerviosa. Una hipótesis neurobiológica (Segunda parte)

Dr. Pablo Osoros

### 24 | Sinaptogénesis y esquizofrenia: rol de la proteína DISC 1

Dr. Rafael Groisman

# Summary

## Section of Ethics

### 05 | Ethics Values

Prof. Dr. Luis Allegro

## Scientific Articles and Reviews

### 07 | Organization of Brain Networks

Prof. Dr. Luis María Zieher

### 13 | The Deliriums of Nervous Anorexia. A Neurobiological Hypothesis (Second Part)

Dr. Pablo Osoros

### 24 | Synaptogenesis and Schizophrenia: The role of DISC1 protein

Dr. Rafael Groisman

## DIRECTOR

Prof. Dr. Luis María Zieher

Ex Profesor Regular Titular y Director del Curso de Médico Especialista en Farmacología, 1° Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, UBA. Investigador Principal del CONICET. Director de la Maestría en Psiconeurofarmacología, Universidad Favaloro. Presidente del Comité Independiente de Ética para ensayos en Farmacología Clínica, FEFYM.

## EDITORES

Dr. Diego Cohen

Doctor en Medicina (área Salud Mental), Facultad de Medicina, UBA. Docente Autorizado, Facultad de Medicina, UBA, Docente Investigador, categoría V, Facultad de Medicina, UBA. Especialista en Psiquiatría, Facultad de Medicina, UBA. Miembro del Grupo de Neuropsicofarmacología. Miembro Titular Asociación Psicoanalítica Argentina. Miembro Fundador International Neuropsychanalysis Society (Londres).

Dra. Edith Mirta Serfaty

Doctora en Ciencias Médicas (UBA), Médica Psiquiatra (UBA), Investigadora del Centro de Investigaciones Epidemiológicas, Academia Nacional de Medicina de Buenos Aires, Integrante Comité Técnico Asesor (SEDONAR), Miembro fundador del Colegio Latinoamericano de Neuropsicofarmacología, Miembro del Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologicum (CINP), Integrante Comité Ejecutivo, Federación Internacional de Epidemiología Psiquiátrica, Secretaria de Task Force for Adolescent Psychiatry-World Federation of Biological Soc.

Dra. María Zorrilla Zubilete

Bióloga. Doctora de la UBA. Docente Autorizada en Farmacología. Investigadora Asociada UBA-CEFYBO-CONICET. Jefa de TP y Docente del Curso de Psiconeurofarmacología, 1° Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, UBA. Miembro del Comité Independiente de Ética para Ensayos en Farmacología Clínica, FEFYM. Docente de la Maestría en Psiconeurofarmacología de la Universidad Favaloro.

## CONSEJO CIENTÍFICO NACIONAL

Dr. Sebastián Alejandro Alvano  
Dra. Paula Antúnez  
Dra. Luciana D'Alessio  
Dr. Flavio Devoto  
Dr. Daniel Fadel  
Dr. Natalio Fejerman  
Dra. Victoria Fernández Pinto  
Dr. Gustavo Finvarb  
Dra. Ana María Genaro  
Dr. Fernando Martín Gómez  
Dr. Rafael Groisman  
Dra. Laura Guelman  
Dr. Rubén Iannantuono  
Dr. Eduardo Leiderman  
Dr. Juan José López-Costa  
Prof. Dr. Jorge Medina  
Dra. Mariana Moncaut  
Dra. Adriana Sánchez Toranzo  
Dr. Héctor Alejandro Serra  
Dr. Juan Cristóbal Tenconi  
Dr. Norberto Zelaschi

## CONSEJO CIENTÍFICO INTERNACIONAL

Dr. Mohammed Amin (Pakistan)  
Dr. Erminio Costa (USA)  
Dr. Enrique Galli Silva (Perú)  
Dr. Peter Gaszner (Hungria)  
Dr. Sergio Gloger (Chile)  
Dr. David Healy (Inglaterra)  
Dr. Gerardo Heinze (México)  
Dr. Yul Iskandar (Indonesia)  
Prof. Dr. Iván Izquierdo (Brasil)  
Dra. Verónica Larach Walters (Chile)  
Dr. Brian Leonard (Irlanda)  
Dr. Francisco López Muñoz (España)  
Dr. Elizaldo Luiz de Araujo Carlini (Brasil)  
Dr. Driss Moussaoui (Marruecos)  
Dr. Alfred Pletscher (Suiza)  
Dr. Stephen Sthal (USA)  
Dr. Pedro Téllez Carrasco (Venezuela)  
Dr. Herman Van Praag (Holanda)

## SECCIÓN ÉTICA

Prof. Dr. Luis Allegro

## CORRECCIÓN DE ESTILO Y GRAMATICAL

Romina Olmos

## DISEÑO DE TAPA E INTERIOR

DCV Leandro Otero

## IMPRESIÓN

Xetec print & design

Miranda 5664 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires

## PSICOFARMACOLOGÍA

Revista Latinoamericana de Psicofarmacología y Neurociencia. Frecuencia bimensual. Año 14, Número 84, Febrero 2014.



## SCIENS EDITORIAL

F. Roosevelt 4957 12<sup>do</sup> "A" - (1431) CABA - Argentina. Tel/Fax. (54 11) 4524 9129 / sciens.com.ar - info@sciens.com.ar

La revista Psicofarmacología es propiedad de Sciens SRL. // Indexada en Lilacs // ISSN 1666 6690 // en línea 1851 8710. Esta publicación es realizada con la colaboración de: Fundación de Estudios Farmacológicos y de Medicamentos (FEFYM). Docentes, investigadores y médicos asistenciales especializados en la Psiconeurofarmacología de entidades, publican sus trabajos de revisión o investigación en carácter individual e independiente. Los materiales publicados (trabajos, cartas al editor, comentarios) en la revista *Psicofarmacología* representan la opinión de sus autores; no reflejan necesariamente la opinión de la dirección o de la editorial de esta revista. La mención de productos o servicios en esta publicación no implica que el director o la editorial de la revista los aprueben o los recomienden, deslindando cualquier responsabilidad al respecto. Registro de propiedad intelectual N° 5079634 Ley 11.723.

# Ética

## Los valores de la ética

Cuando hablamos de la ética, la entendemos como la disciplina que estudia el comportamiento humano en función de los valores. Aquí, el concepto de valores adquiere una relevancia fundamental. Generalmente, se los piensa en forma polarizada, como lo bueno y lo malo, la verdad y la mentira, la honestidad y la falsedad.

El ser humano tiene una fuerte tendencia a la simplificación clasificando los valores en escalas.

### Escalas de valores

- a) La **escala de polos opuestos**: La más conocida y más sencilla es la "**escala de polos opuestos**", que ubica a los valores en extremos opuestos; por ejemplo: bueno y malo, fácil y difícil, inocente y culpable.
- b) La **escala de valores múltiples**: Una segunda escala de "**valores múltiples**" gradúa la evaluación en extremos opuestos de valores intercalando grados intermedios; esto permite emitir juicios de valor en una forma más proporcionada y más ajustada a la realidad. Esta constituye una gran ventaja pues no obliga a ser totalmente categórico al emitir un juicio y permite manejarse en grados relativos.
- c) La **escala de la normalidad**: Esta escala se centra en la normalidad, o sea en el comportamiento normal. Sabemos que este concepto se basa en la norma estadística, de modo que la evaluación surge de la comparación de conductas en grupos o comunidades. Este sistema evaluatorio es comparado con la campana de Gauss, de modo que los comportamientos de mayor valor ético son los que se pueden ubicar en la zona central de dicha campana.
- d) La **escala de valores absolutos**: Es una evaluación que tiene fuertes connotaciones vinculadas con la filosofía escolástica que, quizás, se practique aún en algunas culturas y comunidades cerradas.

### Duración o temporalidad de los valores

Los valores pueden ser divididos según su tiempo de duración en los de: a) larga duración, b) corta duración, y c) media duración.

Por ejemplo, un valor de larga duración es emprender una carrera profesional que lleva años de realización; o desarrollar un emprendimiento empresarial. Un valor de corta duración es organizar las vacaciones anuales. Uno de duración media es planificar el dictado de un curso cuatrimestral.

Este criterio de duración de valores tiene importancia para determinar el valor del efecto ético de un comportamiento.

### Los valores en función de la personalidad

La personalidad tiene una relación directa sobre la elección y el manejo de los valores que rigen el comportamiento ético.

### Prof. Dr. Luis Allegro

Presidente de Honor de la Sociedad de Ética en Medicina, AMA. Miembro del Consejo Académico de Ética en Medicina, Academia Nacional de Medicina. Ex Profesor Titular de Psicopatología y Psiquiatría, Universidad de Rosario. Full Member of the International Psychoanalytic Association.

Algunos atribuyen la elección de valores al "libre albedrío" que es un concepto aceptado por algunas corrientes de pensamiento.

Aquí, considero importante señalar el aporte de la escuela psicoanalítica. S. Freud desarrolló la hipótesis de un aparato psíquico que tuvo dos configuraciones diferentes. El primero –conocido como "primera tópica"– constituido por tres niveles psíquicos: consciente, preconsciente e inconsciente, y el segundo esquema de aparato psíquico –que es el que interesa a los fines de este desarrollo– conocido como "segunda tópica" constituido por el yo, el superyo y el ello. El superyo dicta las normas y funciona como un juez interno que diferencia lo bueno de lo malo, lo útil de lo inútil. Según este esquema es el superyo quien elige y administra los valores éticos. Dicho superyo se va formando desde los primeros momentos de la vida por la incorporación psíquica de modelos de comportamientos (*patterns* o clichés de conducta) aprendidos de los padres y maestros de la infancia, de la escuela, la parroquia y el barrio.

### Los valores y la psicopatología

Si los valores están fuertemente relacionados con la personalidad, entonces estarán también determinados con su patología. Entre las personalidades enfermas encontramos una que se destaca especialmente: es la personalidad de acción. También se la llama *personalidad fáctica*, porque la facticidad es el rasgo más destacado. Las personas que entran dentro de este perfil se caracterizan porque actúan casi impulsivamente. Su accionar no está determinado por meditaciones profundas y prolongadas. Se guían por una serie de decisiones rápidas de aciertos o errores guiados más por el azar que por la reflexión. Su humor se maneja en la bipolaridad que va de la elación a la depresión. Su ética está determinada por valores de corta duración; por ejemplo, abordan emprendimientos de resultados rápidos. Por lo tanto, pueden lograr éxitos rápidos que suelen ser seguidos de fracasos dolorosos.

Otra personalidad es aquella cuyo su funcionamiento psíquico se desarrolla con una tendencia a la introversión. Todo proyecto es meditado detenidamente insumiendo un tiempo importante. Por lo tanto –dado el gasto psíquico– tiene una fuerte tendencia a manejarse con valores de larga duración.

Una tercera tipología cuyo funcionamiento transcurre entre períodos de gran mentalidad organizativa, con prolijidad en los análisis, que se alternan con otros de gran productividad fáctica. La característica de esta alternancia se evidencia también en una alternancia de valores de larga y de corta duración.

# Organización de las redes cerebrales

## Organization of Brain Networks

**Prof. Dr. Luis María Zieher**

Ex Profesor Regular Titular y Director del Curso de Médico Especialista en Farmacología, 1° Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, UBA. Investigador Principal del CONICET. Director de la Maestría en Psiconeurofarmacología, Universidad Favaloro. Presidente del Comité Independiente de Ética para ensayos en Farmacología Clínica, FEFYM.

**Fecha de recepción:** 16 de diciembre de 2013

**Fecha de aceptación:** 17 de enero de 2014

### Resumen

El procesamiento de información por el cerebro se basa en sistemas de redes (*networks*) que poseen propiedades estructurales y funcionales derivadas de su extrema complejidad. Al tratarse de sistemas complejos con propiedades dinámicas no lineares, las redes se auto organizan permanentemente para adecuarse tanto a los procesamientos rápidos, como en el caso de las funciones cognitivas o ejecutivas, como a las más lentas, derivadas de la capacidad de generar cambios plásticos para adaptarse a las situaciones cambiantes de los entornos externos e internos. El estudio de la conectividad en el SNC se ha sistematizado por teorías de gráficas, modelos simples de un sistema, basados en conjuntos de nodos y márgenes o bordes que poseen propiedades de pequeño mundo (ni azarística, ni regular) de modo tal que el conectoma se organiza en los pequeños volúmenes relativos del cerebro permitiendo una alta eficiencia a bajo costo dada la corta distancia entre nodos centrales que procesan gran cantidad de información. Las proyecciones largas entre regiones distantes del SNC si bien eficaces en las funciones integradoras son costosas en estructura y metabolismo, y por ello vulnerables tanto en el desarrollo como en patologías, como la enfermedad de Alzheimer, la esquizofrenia, la epilepsia, el ADHD la esclerosis múltiple, etc. Se conceptualiza al conectoma como fenotipo intermedio o endofenotipo con características heredables modificables en las distintas etapas de la vida, desde el desarrollo pre y perinatal hasta el envejecimiento.

### Palabras clave

Procesamiento – Conectoma – Redes – Endofenotipo – Fenotipo intermedio – Neurodesarrollo.

### Abstract

*The processing of information by the brain is based on systems of networks that have both structural and functional properties, given their extreme complexity. Because they consist in complex systems with nonlinear dynamic properties, the networks organize themselves permanently to adjust either to quick processings, as is the case with cognitive or executive functions, and to the slowest processings which result from the capability of generating plastic changes to adapt to the changing contexts of the external and internal environments. The study of connectivity in the CNS has been systematized by graphics theories, which consist in simple models of a system based on sets of nodes and margins or borders that have properties of a small-world network (neither at random nor regular), so that the connectome is organized in the small relative volumes of the brain, enabling a high efficiency at a low cost, given the short distance between central nodes that process a large amount of information. Although the long projections between the regions that are far from the CNS are efficacious in the integrative functions, they are costly in structure and metabolism, and, therefore, vulnerable both in development as well as in pathologies such as Alzheimer's Disease, schizophrenia, epilepsy and ADHD in multiple sclerosis, etc. The author conceptualizes the connectome as an intermediate phenotype or endophenotype with modifying inheritable characteristics in the different stages of life, from the pre- and perinatal development until ageing.*

### Keywords

Processing – Connectome – Networks – Endophenotype – Intermediate phenotype – Neurodevelopment.

Zieher, Luis María. "Organización de las redes cerebrales". *Psicofarmacología* 2014;84:7-10.

Puede consultar otros artículos publicados por los autores en la revista *Psicofarmacología* en [sciens.com.ar](http://sciens.com.ar)

Las redes cerebrales proveen las bases fisiológicas del procesamiento de información y de las representaciones mentales. Los sistemas de redes comparten cierta similitud dentro de su extrema complejidad, la que es dinámica, ya que se autoorganizan eternamente, por procesos de plasticidad que incluyen la formación de nuevas neuronas (demostrada en bulbo olfatorio y en el giro dentado del hipocampo, donde se producen unas 1.500 nuevas neuronas por día en el humano), la neurogénesis y la remodelación de las conexiones mediante múltiples mecanismos que actúan con parámetros temporales rápidos y lentos cuyo resultado final es la remodelación del cerebro.

Para comprender, en sentido amplio, la organización de las redes cerebrales, debemos conceptualizar que estas responden a las llamadas "dinámicas de enjambre" o inteligencia de enjambres (*swarm intelligence*) en las que (Moriello, artículo de divulgación) se busca caracterizar a:

- Sistemas distribuidos
- Descentralizados
- Autoorganizados
- Capaces de reaccionar ante situaciones variables del entorno y adaptarse a este, pero también con capacidad de modificarlo. Cuando la cantidad de elementos es baja, el conjunto se comporta de modo caótico ya que hay escasos individuos y

pocos encuentros entre ellos. Pero cuando se incrementa la densidad, los encuentros se multiplican de forma exponencial y los patrones de actividad comienzan a distribuirse de manera más uniforme (rítmica) hasta un punto en que el sistema caótico vira al orden y el sistema se comporta de un modo “colectivo”, no predecible a partir del comportamiento de los elementos individuales en un “orden emergente en el borde del caos”: tiene suficiente orden como para desarrollar procesos pero con una cierta dosis de desorden o inestabilidad como para adaptarse a situaciones novedosas.

Por ello, dice Moriello, un organismo, una mente, una sociedad o un ecosistema, evolucionan hacia y se mantienen dentro del estrecho dominio de “inestabilidad dinámica”, oscilando entre el orden rígido y el desorden anárquico, de manera periódica. Por ello, la llamada “teoría del caos”, se designó luego como teoría del caos/anticaos o teoría de los procesos dinámicos no lineales o complejos.

Para ello la estructura que sostiene esa función debe encontrar el número adecuado de conexiones (integración) y mantener una óptima comunicación de manera de maximizar los potenciales de procesamiento de información y poseer además capacidad de cambio, creatividad e innovación.

Los sistemas complejos, como el SNC, al alcanzar un orden que parte de la interacción de sus elementos (al superarse un determinado umbral) se autoorganizan en base a estructuras de niveles (J. Gray) por estratos, uno encima de otro donde las interacciones entre los elementos de un nivel dado originan nuevos tipos de elementos en otro nivel más alto (propiedades emergentes) los que se comportan habitualmente de una manera muy diferente y con una dinámica propia, por ejemplo, el pasaje de las moléculas a las macromoléculas, de las macromoléculas a las células y de las células a los tejidos y de estos a los órganos y sistemas en el nivel orgánico, al decir de Bunge.

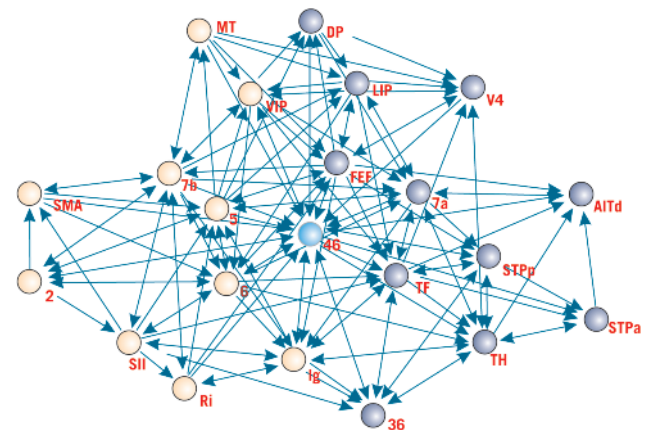
En la teoría de niveles, éstos se resumen habitualmente en un nivel genético-molecular, un nivel de procesamiento fisiológico o cognoscitivo (en redes) y un nivel psicológico-conductual que incluye el procesamiento ejecutivo, la toma de decisiones y las funciones nerviosas superiores que integran el procesamiento mental y la lectura de la mente como conciencia de sí mismo (*consciousness*) (Dehaene y Changues, 2011).

Para continuar siendo viable, un sistema complejo deberá organizarse de manera permanente, balanceando sus diversas presiones internas y externas a fin de cambiar y adaptarse, pero intentando siempre mantener su organización esencial. Al comienzo, los cambios son internos, algunos elementos solo interactúan con sus vecinos (comunicación parácrina) acoplándose funcionalmente y formando una subestructura funcional local; pero pronto este orden se va propagando globalmente a todo el sistema por comunicación a distancia, nerviosa o humoral.

Esta propagación del orden se autoreforza por retroalimentación positiva y solo se detiene cuando todos los elementos se han acoplado. En este caso, cuando todos los elementos se han acoplado, el sistema se estabiliza y la retroalimentación se vuelve mayoritariamente negativa, con lo cual neutralizará cualquier pérdida de organización: estabilización dinámica u homeostasis.

Pero cuando se produce una modificación en el entorno (externo o interno), los elementos que directamente interactúan con él, tendrán que acoplar sus respectivas estructuras funcionales: alostasis o cambio alostático. Este acoplamiento se propagará hacia adentro hasta que el sistema completo

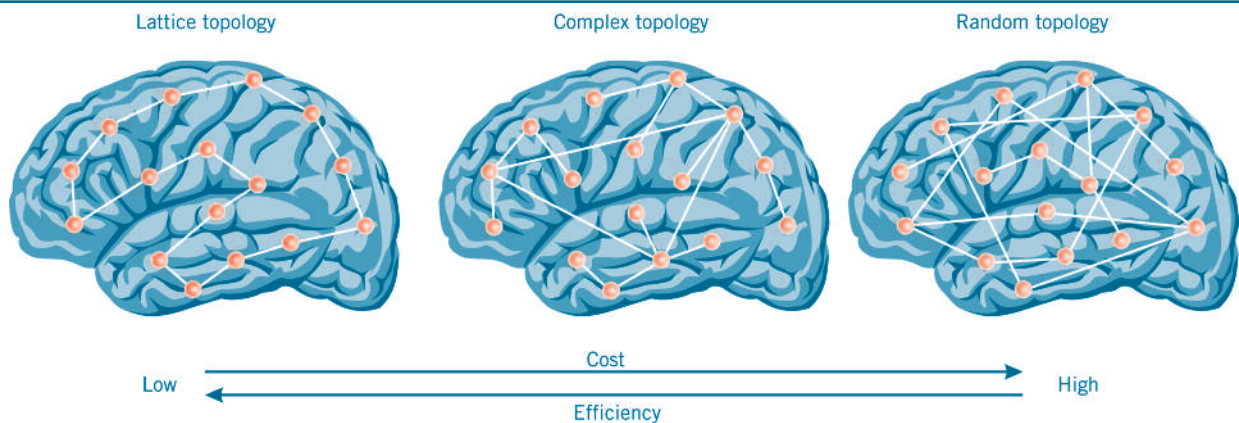
FIGURA 2



Los nodos conectores (*hubs*) se encuentran abundantemente distribuidos en las cortezas de asociación multimodal, por ejemplo en el área 46 de Broadmann (círculo azul), al que convergen proyecciones de numerosos nodos, con topología de (nuevo mundo).

Adaptado de ref. (Bullmore y Sporns, 2012).

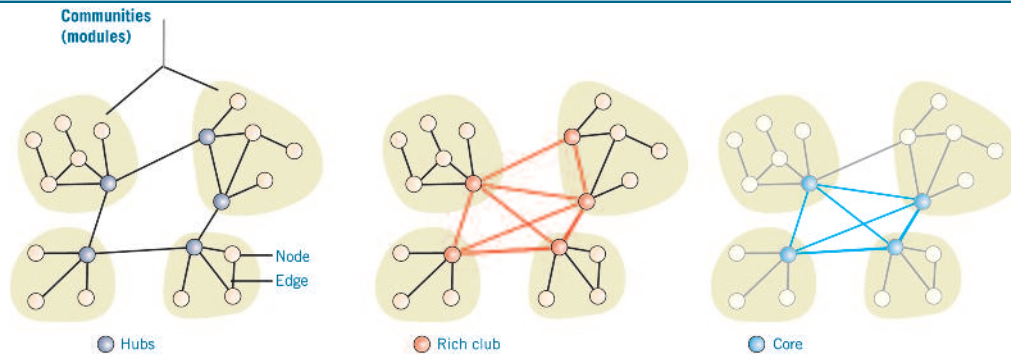
FIGURA 1



La organización de las redes cerebrales, que son el resultado de largos años de evolución, oscilan entre las menos costosas de tipo rejilla (*lattice*) y las capaces de integrar información, más costosas de tipo azarístico (*random*). En un punto intermedio, las topologías de “nuevo mundo” minimizan las conexiones físicas (largas), maximizando el valor topológico en que están embebidas en el SNC (Topologías complejas).

Adaptado de (Bullmore y Sporns, 2012).

FIGURA 3



Las redes (*networks*) interconectan sus nodos, formando diversos tipos de comunidades que poseen características modulares, organización ubicua en numerosos sistemas biológicos.

Adaptado de Bullmore y Sporns, 2012.

se acople a la nueva situación. Los cambios alostáticos pueden perpetuarse por fenómenos rápidos o lentos de plasticidad o bien, una vez eliminada la fuente del cambio, retornar a la situación homeostática previa.

Dice Dubrovsky: cada fenómeno mental es un evento cerebral único que emerge de las interacciones entre el organismo y su entorno.

### Conectividad en el Sistema Nervioso Central (SNC)

El conectoma es la descripción completa de las conexiones estructurales entre elementos de un sistema nervioso (Bullmore y Sporns, 2012). Las "gráficas" son modelos simples de un sistema, basados en un conjunto de nodos (*hubs*) y márgenes o bordes (*edges*) que representan interacciones o conexiones entre nodos (Bullmore y Sporns, 2009). La topología aplicada a una red, marca el patrón de dichas interconexiones, definidos en las relaciones de nodos y bordes. Los nodos pueden ser topológicamente importantes como nodos centrales o poseer grados variables de centralidad de acuerdo con el número de bordes o el grado de centralidad entre nodos. La robustez es el grado de resiliencia de una red para afrontar "lesiones", como la remoción de nodos o bordes en sus propiedades topológicas (Vidal y col., 2011).

El SNC posee propiedades topológicas cuantificables (Bullmore y Sporns, 2012, 2009):

- Modularidad
- Jerarquía
- Centralidad
- Distribución de los nodos (*hubs*) en la red
- Conectividad de las redes neuronales configurada desde la conectividad interneuronal con sus neurotransmisores químicos, sus neuromoduladores y sus receptores a hormonas hasta la conectividad inter-regional.

La teoría de gráficos (Bullmore y Sporns, 2012; 2009) nos indica que las redes cerebrales se componen de nodos (vértices) con elementos neurales (neuronas o regiones cerebrales) que son (Damasio) centros de convergencia y divergencia (entre ellos, las neuronas en espejo), y bordes (*edges*) que representan conexiones físicas (sinápsis o proyecciones axonales). Las neuronas o regiones cercanas tienen más alta probabilidad de comunicarse. Las proyecciones axonales largas entre neuronas alejadas son menos probables y más costosas tanto en términos materiales (proteínas, organelas, etc.) como energéticos.

Es por ello que a lo largo de la evolución se ha tratado de

minimizar el volumen del cerebro y los volúmenes axonales, creándose así, los microcircuitos y las redes de pequeño mundo. Propiedades de pequeño mundo han sido caracterizadas primariamente, en redes cerebrales de la formación reticular del tallo cerebral de los vertebrados (Figura 1)

El conectoma humano (Bullmore y Sporns, 2012) solo se ha podido caracterizar en las escalas de las regiones cerebrales y en patrones de conexión entre módulos de redes y de la correlación entre módulos de redes y funcionalidad con el espesor de la corteza en vías córtico-corticales que exhiben propiedades de "pequeño mundo" (Honey y col., 2003).

La propiedad de pequeño mundo, primeramente descritas en el SNC del gusano *C. Elegans*, significa que su patrón de conectividad no es de tipo azarístico (*random*) ni tampoco del tipo regular (*lattice* o enrejado), y en su topología muestra características de conexiones de corta distancia entre nodos neuronales. Estas características demuestran, en numerosos estudios, ser equivalentes a una alta eficiencia a bajo costo (Bullmore y Sporns, 2012) en la transferencia de información entre pares de neuronas o entre nodos de diferentes jerarquías (conectores, provinciales, centrales). A través de datos neuroimagenológicos en humanos con MRI, fMRI, EEG y MEG, se han generado fuertes evidencias de que las redes cerebrales en el humano muestran, generalmente, propiedades de pequeño mundo, alto grado de *clustering* (agrupamientos de tipo racimo) y nodos altamente conectados (Bullmore y Sporns, 2012). (Figura 3). Las mayores distancias entre nodos significan conexiones largas y costosas tanto estructural como metabólicamente, por lo que resultan vulnerables a noxas de distinto tipo y resultan ser las primeramente afectadas en muchas patologías de tipo neurodegenerativo o no. Se considera que este tipo de conformación topológica es compartido por numerosos y diferentes sistemas que reflejan presiones selectivas que lo han generado a través de largos procesos evolutivos (Darwin).

Desde un punto de vista funcional, esto permite segregar o integrar procesamiento de información. Procesos de segregación o especialización ocurren, por ejemplo, en el análisis de las percepciones visuales y procesos de integración son característicos de las funciones ejecutivas. Todo ello se beneficia de una alta eficiencia global de la transferencia de información a través de la red (*network*), en su conjunto. También permite una rápida y robusta reconfiguración de las redes en respuesta a estímulos externos, lo que permite transiciones entre fases dinámicas lo cual es fundamental en el proce-

samiento cognitivo, por ejemplo en la memoria de trabajo.

### Correlación clínica

Desde los pioneros trabajos de Wernicke, Meynert y Dejerine, muchos de los trastornos neurológicos y psiquiátricos se han descrito como síndromes de desconectividad. Las propiedades de redes disfuncionales se han tratado de caracterizar con técnicas imagenológicas y se han visto alteradas las estructuras de redes con fMRI, EEG y MRI estructural en esquizofrenia (EQZ) y enfermedad de Alzheimer (AD).

Las medidas de topología de redes pueden ser investigadas como fenotipos intermedios o endofenotipos que marcan el riesgo de padecer un trastorno neuropsiquiátrico, lo que aún no ha sido adoptado dada la complejidad y dificultad del tema. Así, se ha usado la teoría de redes complejas para cuantificar diferencias entre pacientes y grupos apropiados de comparación.

En un estudio de fMRI en enfermedad de Alzheimer (AD) el grado de *clustering* (agrupamiento en racimos) se encontró reducido en el nivel global (frecuencias menores a 0.1 Hz) y en un nivel local en ambos hipocampos, por lo que se propone el agrupamiento global y la pérdida de propiedades de pequeño mundo como posible marcador biológico (Stam y col., 2007).

En estudios comparables de EEG, el ancho de banda  $\beta$  (15-35 Hz) se incrementó significativamente en AD y esto se correlacionó con la función cognitiva, lo que indica que la topología de redes funcionales se relaciona con la *performance* cognitiva (Stam y col., 2007).

Así como en AD se afectan principalmente los nodos, en la esclerosis múltiple, resultan afectadas las más largas y costosas conexiones de la red, en procesos autoinmunitarios que lleva a desmielinización nerviosa, por lo que resultan más vulnerables (He y col., 2009).

Un tercer estudio de MEG de redes funcionales en estado de reposo, confirmó la degradación de los atributos de nuevo mundo en pacientes con AD como "cambios relacionados con la enfermedad en nodos altamente conectados" (Buckner y col., 2009).

En la esquizofrenia (EQZ) se encuentran alterados en fMRI las propiedades de redes en frecuencias bajas y la sincronización en parámetros de conectividad funcional fueron más parecidos a conectividad azarística (*random*) que a propiedades de pequeño mundo, con reducida modularidad en la corteza asociativa multimodal y aumento de la distan-

cia entre regiones conectadas, con cableado axonal ineficiente (Liu y col., 2008; Alexander-Bloch y col., 2012). También se encontraron evidencias de anomalías en la conectividad en redes en:

- epilepsia (Schindler y col., 2008, Dyhrfeld-Johnsen y col., 2007),
- ADHD (Wang y col., 2009) y
- en lesiones de médula espinal (De Vico Fallani, 2007)

Lo que hablaría de la conectividad como un endofenotipo heredable con aberraciones en la formación de redes *in utero* o en la vida posnatal temprana y hay evidencias (en fMRI) que en gemelos, un 60 a 80 % de variación en la relación costo-beneficio en las redes neuronales se considera hereditaria (Bullmore y Sporns, 2009). Esto también se detecta en relación al espesor cortical en redes fronto-parietales que exhiben propiedades de pequeño mundo (Bullmore y Sporns, 2012).

Con modelos computacionales se ha podido imitar la topología del giro dentado del hipocampo (Dyhrfeld-Johnsen y col., 2007) que se encuentra relativamente hiperconectado e hiperexcitable en epilepsia y con cambios en la topología de pequeño mundo en estos modelos computacionales, se pueden generar transiciones entre conductas de disparo:

- normales,
- en *bursts* o
- en actividad epiléptica o "convulsiva".

También los efectos de fármacos pueden modular la conectividad funcional (usando fMRI y MEG) en forma de alteraciones funcionales de redes topológicas: los antagonistas D2 cambian las propiedades económicas de pequeño mundo en regiones cerebrales (Honey y col., 2003).

Los autores concluyen (Bullmore y Sporns, 2012; 2009) que siendo el cerebro "costoso", tanto en términos materiales como metabólicos (consume el 20 % de la glucosa y el oxígeno siendo solo el 2 % del peso corporal) dado su pequeño tamaño en relación al del cuerpo, muchos aspectos de la organización de las redes cerebrales, pueden ser explicables por una especie de "pulsión parsimoniosa" para minimizar estos costos, por lo cual el conectoma cerebral tiene alta eficiencia topológica, robustez, modularidad y un amplio espectro de nodos conectores (Bullmore y Sporns, 2012; 2009).

Es por ello que los trastornos neuropsiquiátricos subrayan la vulnerabilidad de los más costosos elementos de las redes cerebrales, tanto en los ataques patológicos como en los trastornos del neurodesarrollo (Sporns, 2006; Vidal y col., 2001).

### Bibliografía

Bullmore Ed & Sporns Olaf. The economy of brain network organization. (2012). Nat. Rev. Neurosci. 13:336-349.  
 Bullmore Ed & Sporns Olaf. Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. (2009). Nat. Rev. Neurosci. 10:186-198.  
 Vidal M., Cusick M.L. & Barabasi D.L. Interactome networks and brain disease. (2011) Cell 144: 986-998.  
 Schindler KA, Bialonski S, Horstmann MT, Elger CE, Lehnertz K. Evolving functional network properties and synchronizability during human epileptic seizures (2008) Chaos 18: (3) 033119.  
 Wang L, Zhu C, He Y, Zang Y, Cao Q, Zhang H, Zhong Q, Wang Y. Altered small world brain functional networks in children with ADHD. (2009) Hum. Brain Mapp. 30(2):638-49.  
 De Vico Fallani. Cortical functional connectivity networks in normal and spinal cord injury. (2007) Ibid

28:1334-1346.

Sporns O. Small world connectivity, motif composition and complexity of fractal neuronal connections.(2006) 85:55-64.  
 Stam CJ, Jones BF, Nolte G, Breakspear M, Scheltens P. Small world networks and functional connectivity in Alzheimer disease. (2007) Cereb Cortex.,17(1):92-99.  
 Liu Y, Liang M, Zhou Y, He Y, Hao Y, Song M, Yu C, Liu H, Liu Z, Jiang T. Disrupted small world networks in schizophrenia. (2008) Brain, 131 (4): 945-961.  
 Dyhrfeld-Johnsen J, Santhakumar V, Morgan RJ, Huerta R, Tsimring L, Soltesz I. Topological determinants of epileptogenesis in large-scale structural and functional models of the dentate gyrus derived from experimental data. (2007) J. Neurophysiol.97 (2): 1556-1587.  
 Honey GD, Suckling J, Yelaz F, Long C, Routledge C, Jackson S, Ng V, Fletcher PC, Williams SC, Brown J, Bullmore ET. Dopaminergic drug effects on physiological connectivity in a human cortico-striato-thalamic

system. (2003) Brain 126 (8): 1767-1781.

Dehaene S. and Changeux. Experimental and theoretical approaches to conscious processing (2011) Neuron,70: 200-227.  
 Alexander-Bloch AF, Vértes PE, Stidd R, Lalonde F, Clasen L, Rapoport J, Giedd J, Bullmore ET, Gogtay N. The anatomical distance of functional connections predicts brain network topology in health and schizophrenia. (2012) Cereb Cortex, 23 (1) 127-138.  
 Buckner RL, Sepulcre J, Talukdar T, Krienen FM, Liu H, Hedden T, Andrews-Hanna JR, Sperling RA, Johnson KA. Cortical hubs revealed by intrinsic functional connectivity: mapping, assessment of stability, and relation to AD. (2009) J. Neurosci. 29 (6) :1860-1873.  
 He Y, Dagher A, Chen Z, Charil A, Zijdenbos A, Worsley K, Evans A. Impaired small world efficiency in structural networks in multiple sclerosis associated with white matter lesion load. (2009) Brain 132 (12): 3366-3379.

# Los delirios en la anorexia nerviosa. Una hipótesis neurobiológica (Segunda parte)

## *The Deliriums of Nervous Anorexia. A Neurobiological Hypothesis (Second Part)*

**Dr. Pablo Osores**

Médico psiquiatra. Trabaja en Hospital Italiano. En hospital de día y en equipo de trastornos de la conducta alimentaria. Magíster psiconeurofarmacología (Universidad Favaloro).

**Fecha de recepción:** 26 de julio de 2013

**Fecha de aceptación:** 27 de septiembre de 2013

### Resumen

La anorexia nerviosa (AN) es una enfermedad muy grave. Tiene un curso crónico y una morbi-mortalidad entre las más altas de las patologías psiquiátricas. Se caracteriza por una firme negativa a aumentar o recuperar peso, un miedo intenso a engordar y distorsiones de la imagen corporal. Estas ideas extrañas, exageradas en muchas ocasiones sorprenden por la firmeza con que son defendidas por las pacientes. “En algunos casos la desnutrición autoprovocada está asociada con creencias sobre la alimentación y la forma del cuerpo que son tan extremas que los psiquiatras las describen como delirantes o cuasi delirantes”. De hecho, las características de la enfermedad la hacen comparable con algunos tipos de psicosis. De acuerdo con Bruch existe como un rasgo propio de la enfermedad la “negación delirante de la delgadez”.

A lo largo del trabajo se revisa una posible fisiopatología de estas ideas delirantes. Y se las compara con las ideas delirantes presentes en otras patologías. Para ello en la primera parte del trabajo se ha descrito la AN, su clínica y su fisiopatología. En esta segunda parte se detalla la fisiopatología del síntoma delirio. Se concluye con una descripción de los delirios del tipo que se presentan en la anorexia nerviosa.

### Palabras clave

Anorexia nerviosa – Delirios – Fisiopatología – Neurobiología – Psicosis.

### Abstract

*Nervous Anorexia (NA) is a very serious disease. It is a chronic condition and its morbidity is among the highest of psychiatric pathologies. It is characterized by a strong unwillingness to put on or regain weight, a deep fear to grow fat, and by distortions of the body image. These strange ideas, which in many circumstances are exaggerated, are striking in the sense that they are strongly held by the patients. At times, self-induced malnutrition is associated with beliefs about diet and silhouette, which are so extreme that Psychiatrists describe them as delirious or quasi-delirious. In fact, the characteristics of the disease make it possible to compare it with some types of psychosis. According to Bruch, there is a feature which is characteristic of the disease, namely, “the delirious denial of thinness”.*

*In this article, the author does a review of a possible physiopathology of these delirious ideas and compares them with the delirious ideas existing in other pathologies. In this second part the author specifies the physiopathology of the delirium symptom and concludes with a description of the types of deliriums that manifest in nervous anorexia.*

### Keywords

*Nervous Anorexia – Deliriums – Physiopathology – Neurobiology – Psychosis.*

Osores, Pablo. “Los delirios en la anorexia nerviosa. Una hipótesis neurobiológica (Segunda parte)”. *Psicofarmacología* 2014;84:13-22.

Puede consultar otros artículos publicados por los autores en la revista *Psicofarmacología* en [sciens.com.ar](http://sciens.com.ar)

### Los delirios

En este apartado vamos a investigar los aspectos conocidos de la neurobiología del síntoma “ideación delirante”. Cómo se produce, cuáles son las teorías que intentan dar cuenta de sus mecanismos, cuál es la forma en la que puede traducirse desde los niveles moleculares y de interacción entre los tejidos hasta su expresión clínica.

Se intentarán discernir las características de los delirios en

los pacientes con AN para evidenciar si se trata de síntomas equivalentes y si se corresponden sus fisiopatologías.

A lo largo de la historia de la psiquiatría los síntomas psicóticos han atraído particularmente la atención teórica de los especialistas. Especialmente en el caso de los delirios ha habido una larga lista de autores y de posturas que intentaron dar cuenta de ellos. Este interés no es de extrañar si se los considera como “la característica básica de la locura”

(Jaspers K., 1963). Sin embargo, sorprendentemente, han sido relativamente pocos los estudios experimentales (Roberts G., 1992).

La primera dificultad en el estudio de los delirios es su definición. Generalmente se acepta que se trata de creencias que son sostenidas con gran convicción, que desafían la argumentación lógica y que serían juzgadas como falsas o bizarras por miembros de la misma cultura (Gillen et al, 2005). Como vimos, varias creencias que presentan los pacientes con AN pueden ser encuadradas dentro de este criterio. Una definición más precisa es probablemente imposible.

### Estructura neuropsicológica

Desde el punto de vista neuropsicológico los delirios han sido intensamente estudiados. De acuerdo con Gillen y David (Gillen et al, 2005) se pueden agrupar los mecanismos de producción de estos fenómenos en aquellos que postulan que se tratan de errores del razonamiento, de la atribución y la atención, de la teoría de la mente y de los procesos emocionales.

Los autores que describen a los delirios como alteraciones del razonamiento plantean que serían una forma de “saltar a las conclusiones”. Que los pacientes tienden a cambiar sus puntos de vista con mucha facilidad, incluso ante la evidencia de contradicciones (Garety et al, 1999). Se han descrito alteraciones neuropsicológicas en la AN asociadas, como tendencia a emitir ideas prejuiciosas, dificultades para adaptarse a los cambios de escenario y en la integración de elementos cognoscitivos. Es posible que exista, en pacientes delirantes, un proceso de alteración en la recolección de datos (Garety et al, 1999), o bien una negativa a admitir la refutación de la creencia. Se conoce que el proceso de razonamiento puede estar alterado frente a estímulos particularmente emotivos para el sujeto. Siempre que la respuesta a una creencia está más influenciada por la emoción que por el razonamiento lógico se activa la corteza medial prefrontal en detrimento de la lateral (Goel et al, 2001). Esto está incrementado en pacientes delirantes, quienes suelen aumentar las respuestas falaces frente a situaciones emocionalmente significativas. Sugiriendo una implicancia del procesamiento emocional en la acentuación del delirio, más que una alteración cognitiva.

Si a esto se suma el hecho de que, en general, los pacientes que deliran no deliran acerca de todos los temas, se puede llegar a la conclusión de que no existiría una alteración global del proceso de razonamiento (Young A., 2000).

Por otro lado, los delirios cuanto más complejos son, más requieren de una función neurocognitiva indemne (Kunert et al, 2007).

Se ha postulado también, una forma extrema de estilo de atribución hacia el propio ser para explicar la formación de los delirios, particularmente de aquellos de contenido persecutorio. La atribución externa de los eventos negativos (Gillen et al, 2005).

Un sesgo atencional ha sido repetidamente demostrado en pacientes con delirios paranoides (Fear et al, 1996). En especial cuando se trata de estímulos referidos al paciente o potencialmente amenazantes. Se trata de una mayor intensidad de focalización en la temática delirante en detrimento de otros estímulos. Se supone que esta predisposición refuerza y propaga el delirio.

El proceso delirante también podría estar desencadenado por un déficit en la función de filtrado de información a nivel talámico (Kunert et al, 2007). Generando un exceso de “ruido” de información sensorial que invade la corteza. Un déficit en la selección habitual de la atención. Aportan a esta teoría algunos estudios de potenciales evocados en pacientes esquizofrénicos (Waberski et al, 2004). De acuerdo con Spitzer (Spitzer M., 1995), en este escenario, “los sistemas noradrenérgico y dopaminérgico se encontrarían hiperactivados contribuyendo al aumento de ansiedad e inseguridad propios de la generación de delirios agudos. El cuadro de exceso de información inconsistente que alcanza la corteza también podría explicar la formación de delirios en pacientes con distintos déficits cognitivos, para quienes una estimulación habitual podría llegar a ser abrumadora”.

Algunos autores (Frith C., 2004) han propuesto que rasgos deficitarios en test acerca de la teoría de la mente podrían estar relacionados con una tendencia a presentar síntomas delirantes. Esto interesa especialmente debido a que se sabe que los pacientes con AN presentan problemas para identificar las emociones y también las intenciones de otras personas. Sin embargo, también se pueden hallar pacientes que al mismo tiempo presentan delirios y buenas respuestas en test de teoría de la mente (Walstonet al, 2000).

Como ha sido descrito con anterioridad la emoción puede descarrilar el pensamiento (Gillen et al, 2005). A esto se agrega que es conocido que el tratamiento de los trastornos de ansiedad y del ánimo comórbidos en cuadros delirantes, disminuye la productividad de estos síntomas. Existe la posibilidad de que los delirios congruentes con el afecto sean neuropsicológicamente diferentes de aquellos incongruentes. Gibbs y David (Gibbs et al, 2003) propusieron un modelo para explicar los delirios congruentes con el afecto, a través de los efectos de la emoción en la memoria. Los eventos que han sucedido en circunstancias particularmente emotivas podrían generar errores del juicio actual. Estos, han sido asociados con la hiperactivación de la región de la amígdala y de la ínsula anterior (Calder et al, 2001). A su vez, estudios de neuroimágenes han demostrado exceso del volumen de estas áreas en pacientes esquizofrénicos (McCarley et al, 1999). La conjunción de un tono afectivo inapropiado, mediado a través de estructuras límbicas, aplicado a memorias o a situaciones imaginarias podría alterar el monitorio de la realidad y llevar al sujeto a delirar al adicionar información contextual que confunde (Gillen et al, 2005). Se trataría entonces de un proceso de “etiquetado” emocional disfuncional. Lo cual también se halla alterado en la AN.

La función de la dopamina en el SNC se encuentra implicada en procesos de asignación de recompensa. En la definición de estímulos como atractivos o aversivos (Kapur S., 2003). Si existe un estado de desregulación de la neurotransmisión dopaminérgica, como sucede en la esquizofrenia, y en la AN, entonces la liberación de ésta sin mediar estímulos o bien la falta de liberación frente a distintos claves externas podría influir en la asignación aberrante de valor a estímulos externos o internos. Influyendo en el descrito proceso de etiquetado emocional. Se cree que, en muchas psicosis, los pacientes primero presentan una experiencia emocional inusual que luego es interpretada por regiones sanas del cerebro (Kunert et al, 2007).

## Neurobiología

La aparición de cuadros delirantes en pacientes con afecciones orgánicas o tóxicas, que muchas veces son indistinguibles de los cuadros llamados funcionales, sugiere que en general los delirios son producto de una alteración de la función encefálica más que de un déficit determinado (Kunert et al, 2007). La evidencia señala que existirían conexiones disfuncionales entre la corteza frontal, áreas de asociación multimodales y paralímbicas resultando en una alteración cognitivo-perceptual-afectiva (Fleminger et al, 1993).

### ¿Una o varias neurobiologías?

David Kimhy (Kimhy et al, 2005) se pregunta si todos los tipos de delirio corresponden al mismo fenómeno. O si, en realidad, diferentes características clínicas de una alteración en el pensamiento son producto de una afección distinta, tienen su propia neurobiología y respuesta a la medicación antipsicótica.

En el trabajo que estamos describiendo se trató de identificar tipos de delirio en un análisis estadístico del contenido de estos en pacientes esquizofrénicos o con trastorno esquizoafectivo libres de medicación. El resultado del factor de extracción arrojó que se podían identificar cuatro tipos de contenido agrupables, que a su vez se correlacionaban con otros síntomas psicóticos:

- Los síntomas schneiderianos de primer orden: el delirio de ser controlado, de robo, de difusión, de inserción y de lectura del pensamiento. Asociados con alucinaciones, apatía e hipoprosexia.
- Los delirios de autorreferencia: de grandeza, referencia, religiosos y de culpa. Asociados a conductas bizarras, abulia y alteraciones formales del pensamiento.
- Los delirios de persecución.
- Los delirios somáticos. Asociados únicamente a alucinaciones de contenido también somático.

Esta forma de agrupación de los delirios basados en su contenido por factores de extracción estadísticos también ha sido corroborada en otros estudios (Toomey et al, 1997; Peralta et al, 1999).

Se postula una neurobiología propia para los síntomas que fueron hallados como diferentes. Esta involucra al área del cíngulo anterior (CA, brodmán 24) y a la corteza medial prefrontal (CMPF, Brodmán 32). Ambas disminuyen su actividad metabólica basal durante conductas dirigidas a una meta específica (Raichle et al, 2001). Kelley y col. (Kelley et al, 2001) encontraron diferencias en la activación de estas áreas en relación al juicio hacia otros, en donde disminuyó la actividad de las regiones, y en relación al juicio hacia uno mismo: la actividad se mantuvo elevada. Sabri y col (Sabri et al, 1997) ha relacionado la hiperperfusión del conjunto CA-CMPF con síntomas de grandiosidad, con la atribución exagerada de los estímulos al propio individuo. También encontró hipoperfusión de la mencionada zona en sujetos que presentaban ideas persecutorias: lo que se postula como la excesiva atribución de los estímulos a otras personas. La alteración neurobiológica descrita puede ser enmarcada entre aquellas que postulan que los delirios surgen a partir de sesgos atencionales o de atribución: la hipoactivación de la corteza rostral resultaría en la acentuación del déficit de atención hacia uno mismo, del exceso hacia otros, de la paranoia. Al respecto, Blackwood y col (Blackwood et al, 2004)

usando resonancia magnética funcional (RMf) han encontrado resultados similares. También se ha podido correlacionar delirios en pacientes esquizofrénicos con una reducción de la materia gris en el lóbulo frontal izquierdo, planteando un impedimento en la regulación *top-down* (desde los centros superiores en la corteza hacia centros de menor jerarquía) en este tipo de pacientes (Kunert et al, 2007).

### Una teoría fisiopatológica

Recientemente ha sido publicado un trabajo (Corlet et al, 2010) en donde se intenta actualizar los conocimientos acerca de la neurobiología de los síntomas delirantes. Los autores plantean que todas las creencias surgen a través de una combinación de procesos innatos y adquiridos de interacción del sujeto con el ambiente. Y que la traducción neurobiológica de este tipo de información, así como de otros, es la formación y el fortalecimiento de algunas conexiones sinápticas y la discriminación de otras. Existiría un límite definido de posibles variantes que pueden asociarse. Un límite impuesto por la neurobiología del cerebro (Kandel E., 1998). Una creencia es una selección de un conjunto de sinapsis por sobre otros posibles.

Los delirios serían creencias maladaptativas que fallan en representar adecuadamente al medio ambiente. Errores de predicción. A los que se suma una falla en la codificación de esta información; de tal manera que es inferida como cierta. Para un escenario como el descrito estarían involucradas alteraciones en las respuestas postinápticas, en donde juega un papel preponderante el receptor NMDA y también la neuromodulación dopaminérgica al menos en su rol de control del ruido subcortical y como modulador que codifica novedades y la aparición de estímulos inesperados.

A continuación, seguiremos a estos autores en la comprensión de una serie de principios reduccionistas que intentan dar cuenta de la formación de las ideas delirantes:

1. Que las creencias y la memoria comparten mecanismos cognitivos y neuronales
2. Que éstas alteran la percepción
3. Que el afecto impacta en la formación de memoria y de creencias
4. Que el sentido de uno mismo, de propia voluntad, de las creencias acerca de otros está gobernado por los mismos mecanismos.

#### 1. Que las creencias y la memoria comparten mecanismos cognitivos y neuronales

Las creencias, como las memorias, cumplen el rol de formar una predicción acerca de los eventos que pueden suceder en el ambiente como para tomar una actitud adaptativa. Ambas están basadas en hechos del pasado pero cumplen la función de predecir el futuro (Corlet et al, 2009). La definición más rigurosa de las creencias está relacionada con la teoría de la probabilidad de Bayes (Bayes T., 1763). Esta implica que la creencia anterior influye en la posterior. El cerebro utiliza entonces las creencias previas para hacer inferencias acerca de las próximas percepciones. Estas últimas luego corroboran o rectifican la creencia. Cada vez que ocurre el evento predicho, la creencia formada se refuerza en la memoria de corto plazo incrementando sus posibilidades de fijarse en la memoria de largo plazo. Desde este punto de vista los delirios constituyen "predicciones erróneas acerca del futuro que se

han formado de manera inapropiada pero que persisten” (Freeman et al., 2009).

De acuerdo con los modelos que explican los delirios a través del aprendizaje, estos vienen a explicar novedades aberrantes, o errores en la predicción que llevan la atención hacia información ambiental irrelevante o redundante. *El mundo parece haber cambiado, se siente extraño, siniestro*. La primera alteración estaría entonces en la percepción. Posiblemente como consecuencia de un filtrado talámico disfuncional, como hemos descrito previamente. La consecuencia es que se percibe una sensación extraña y novedosa. Esta debe ser explicada, y es en ese momento en donde se organizan las creencias delirantes.

Otra posibilidad sería la aparición de un error en la predicción: el ambiente no corrobora la hipótesis previa. Las cosas no son como las esperaba el paciente. Existe un reporte perceptivo que niega el valor de verdad de una creencia previa, por lo tanto, esta debe ser reemplazada. Estas experiencias llevan a la consolidación de un nuevo modelo de predicción del mundo: los delirios (Corlett et al., 2009; Kapur, 2003). Una vez adquirido, este proporciona gran tranquilidad y alivio de la tensión frente a las percepciones que caían fuera del modelo, por lo que se vuelve rápidamente impenetrable a las contradicciones (Corlett et al., 2009).

### 1.1. La base neurobiológica

En los primates, y también en los roedores, existe un sistema dopaminérgico desde el mesencéfalo hacia la corteza prefrontal que codifica la recompensa, y también el castigo, frente a la predicción de errores (Fletcher et al., 2001). Que evalúa la falta de coherencia entre una predicción y su consecuencia. Este es uno de los procesos de aprendizaje.

El “código predictivo” es un modo de funcionamiento cerebral del que la memoria y el aprendizaje guiado por prueba y error forman parte. Se trata de un sistema de creencias formado por evaluaciones del pasado (Friston K., 2009). Estas creencias se ponen a prueba como sistema capaz de predecir próximas experiencias. La expectativa estaría codificada por un sistema neuronal de alta jerarquía en la corteza. Cuyo neurotransmisor principal sería el glutamato, mediante receptores NMDA. A su vez, las mencionadas expectativas se evalúan a través de la experiencia que es codificada “corriente arriba” por neuronas gabaérgicas. Siempre que se encuentre una diferencia en lo predicho, esta se transmite también “corriente arriba” mediante un influjo glutamatérgico vía receptores AMPA (Friston K., 2009). La función de las señales neuromodulatorias, DA, ACh, 5HT, cannabinoides, sería la de codificar el grado de certeza y de precisión asociados con la experiencia. Esta sería la base biológica del sistema de creencias *a priori* y de su refutación mediante la experiencia que se conoce como el modelo bayesiano.

Existen algunas objeciones al modelo. Por un lado, se sabe que las creencias pueden ser más relevantes que simples expectativas. Aquellas que son lo suficientemente poderosas pueden aumentar, atenuar o modificar la entrada sensorial esculpiéndolas para cumplir con lo que se espera (Jaspers K., 1963). Por lo tanto, las creencias le agregan un aspecto inferencial a las experiencias. Esta sería una forma de los delirios para autoperpetuarse: modulan las percepciones para que siempre corroboren la inferencia de la creencia delirante. En la medida en que los individuos envejecen, las respuestas

conductuales pasan de ser plásticas y adaptadas al entorno a convertirse en respuestas inflexibles. A su vez pasan de ser codificadas con alta actividad frontal y temporal, junto con estriado ventral a serlo a través del estriado frontal. Las conductas dejan de ser reflexivas y se convierten en hábitos.

La explicación de los delirios sería una alteración del funcionamiento bayesiano habitual. Un error de pronóstico de las creencias sobre un tipo determinado de experiencia irrelevante. Esto generaría ruido, desorden general de las inferencias. Por lo que un delirio sería un esfuerzo del sistema por explicar la alteración. Un intento de organizar el desorden generado.

### 1.2. Los múltiples orígenes de la predicción basada en el error

La computación de la predicción de errores medida a través del área tegmentaria ventral (ATV) del mesencéfalo involucra el interjuego entre áreas de los ganglios de la base y la corteza prefrontal (Soltani et al, 2010). Especialmente la corteza del cíngulo anterior y la corteza orbitofrontal (Takahashi et al, 2009). Además, parece importante el rol del hipocampo, especialmente en el rol de verificar la nueva información en comparación con los antecedentes de eventos similares en el pasado. (Lisman et al, Grace 2005).

Cómo se relacionaría entonces la alteración del ATV hasta la formación de las creencias delirantes. Se conoce que los individuos con esquizofrenia en el estadio prodrómico tienen concentraciones más altas de dopamina en el estriado que los controles sanos (Howes et al, 2009). Se encuentra alterado el eje meso-córtico-límbico. Como vimos, este eje sería la vía neuronal a través de la cual se codifican distintos tipos de expectativas, su violación y el nuevo aprendizaje que estas generan (Corlett et al, 2010).

Cuando se produce un evento que no cumple con las experiencias previstas en el hipocampo, este genera una respuesta al ATV, aumentando el número de neuronas reclutadas y receptoras (Lodge et al, 2006). La región prefrontal (CPF) presenta un estado de aumento en la expectativa, aumento de la voluntad por encontrar una explicación. Se recompensa el ingreso de nuevos estímulos y de nuevas acciones (los planes motores de búsqueda). La CPF consigue este nuevo estado de aumento de la expectativa a través de su respuesta al ATV (vía el pedúnculo pontino, en neurotransmisión colinérgica). Además, es debido a la acción de la CPF que se lleva a las células del ATV a la quiescencia cuando la expectativa disminuye y la necesidad de aprender se extingue. Esto se consigue a través de la respuesta al ATV por su influencia con la habénula (Hikosaka et al, 2008).

Existen tres alteraciones en el mencionado circuito que podrían desencadenar errores de predicción para luego generar delirios:

1. Un excesivo estímulo desde el hipocampo al ATV, que involucra con demasiada intensidad a demasiadas células mesencefálicas.
2. Disfunción PFC, que genera una activación inapropiada del pedúnculo pontino (lo que lleva a un aumento mayor del pool en el ATV).
3. Disfunción de la función normal de la habénula (que impide el apagado de las células del ATV).

### 2. Que el aprendizaje, la memoria y las creencias alteran la percepción

La percepción es un fenómeno que se construye. Nuestras expectativas, basadas en experiencias previas esculpen lo

que percibimos (Bruner et al, 1949; Kant I., 1787). Los conceptos, las categorías alteran el input sensorial.

El estado motivacional puede alterar lo que percibimos. Existen numerosas pruebas de ello. Por ejemplo, los niños pobres juzgan a las monedas más pesadas de lo que lo hacen los adinerados (McCurdy H., 1956); los sujetos hambrientos refieren que ven objetos relacionados con la comida cuando se les muestran formas inespecíficas (Atkinson et al, 1948). Las cortezas sensoriales se encuentran organizadas jerárquicamente (Friston K., 2005). De acuerdo con el modelo postulado por este autor la creencia previa se codificaría en niveles superiores de interneuronas que se hallan en áreas de asociación. Estas se conectan a través de receptores AMPA y GABA con sus pares de menor jerarquía de las cortezas sensoriales, las que lo hacen a su vez con neuronas inferiores de la misma corteza, que son las que reciben la conexión sensorial que llega vía tálamo desde los órganos específicos. En toda esta cadena bayesiana se comparan siempre las predicciones o creencias previas con la información que llega al sistema. Se busca permanentemente el error que ponga a prueba las creencias o la corroboración que las refuerce. El mecanismo molecular de las corroboraciones sería la preferencia de dichas sinapsis a través de la potenciación a largo plazo, mediada por receptores NMDA (Corlett et al, 2009).

Es de destacar el papel del tálamo como filtro de la información que llega a la corteza. La corteza disminuye el *input* sensorial mediante proyecciones glutamatérgicas a los ganglios de la base. Aquí estarían codificadas las predicciones “desde arriba” o bien, las creencias previas. A su vez, los ganglios de la base al ser estimulados por la corteza envían sus eferencias gabaérgicas al tálamo. El producto de esta interacción es el descenso del ruido sensorial a la corteza. (Sharp et al, 2001). Se sabe que, como resultado de una hiperactividad dopaminérgica o bien como disfunción glutamatérgica, el tálamo puede disminuir el filtrado de la información sensorial llevando a fenómenos psicóticos como alucinaciones (Carlsson et al, 2001).

Utilizando el mismo modelo bayesiano puede entenderse por qué las creencias previas muy relevantes alteran la percepción. Este es el caso con las creencias favorecidas por el estado motivacional, por el afecto, ideas fijas, fanáticas, delirantes. La potencia de estas ideas termina alterando el mundo sensorial de manera que refuerza sus propias predicciones (Jaspers K., 1963). De la misma manera, la debilidad de la percepción puede alterar la prueba de la realidad, como es el caso en los fenómenos producidos por la privación sensorial (Corlett et al, 2009).

### 3. Que el afecto tiene impacto en el aprendizaje, en la memoria, en la percepción y en la formación de creencias

Se sabe de la asociación entre la incertidumbre y el miedo. Y que bajo estrés es más probable la aparición y el mantenimiento de fenómenos psicóticos: tanto alteraciones de la percepción como la creación de delirios (Keinan G., 1994). Y que sujetos con baja tolerancia a la ambigüedad tienen mayor tendencia a la formación de ideas aberrantes (Houran J., 1998).

Corlett postula que el miedo, mediado por la presencia de la incertidumbre, lleva a la búsqueda de explicaciones, aunque sean mal-adaptativas, como los delirios. Sería un ejemplo más de un tipo de aprendizaje impulsado por el temor. Son

intentos de convertir al mundo en un ambiente más predecible. Algo que por otra parte, intenta la maquinaria cerebral permanentemente.

En el modelo descrito están implicadas las estructuras de la amígdala, el hipocampo, la corteza prefrontal y el cuerpo estriado (Delgado et al, 2008). Alteraciones en el funcionamiento de estas estructuras llevan a la generación de temor bajo estímulos incorrectos. Lo que genera un proceso de predicción incorrecto. Un aprendizaje anómalo.

Otro tipo de afección que llevaría al mal desempeño del sistema es una alteración en el freno del mismo. Disfunciones dopaminérgicas o gabaérgicas pueden generar una pérdida de la capacidad para extinguir la novedad, la incertidumbre, el temor del estímulo.

Existen múltiples estudios que corroboran el papel de la amígdala en la generación del temor y de la incertidumbre tanto en animales de experimentación como en seres humanos (Paton et al, 2006). Las alteraciones en la predicción de eventos (el error) estarían codificadas en el cuerpo estriado o en el mesencéfalo, los cuales a través de la amígdala desencadenan la asignación inapropiada de la relevancia de los eventos (Kapur S., 2003). Siendo éste no otro sistema que el del etiquetado emocional ya mencionado. Lo que terminaría por generar cambios en las representaciones en la corteza frontoparietal y consolidaciones de la fortaleza de las sinapsis, especialmente en corteza entorrinal (Hikosaka et al, 2008). De esta manera se codifica una clave sensorial como excesivamente relevante, disparadora de temor. Cuando originalmente no lo era. Por esta razón el sujeto evita en el futuro el encuentro con dichos estímulos. Se refuerzan conductas evitativas y se contribuye al mantenimiento de la patología.

Es interesante recordar aquí cómo en la AN también existen dificultades en la asignación de valor a estímulos superfluos. Cómo presenta el paciente una alteración en la capacidad de asignar relevancia al contexto, no pudiendo comprender en muchas ocasiones lo que acontece por centrarse en detalles (Treasure J., 2007). Cómo presenta una tendencia a realizar prejuicios y a presentar déficits en la capacidad de aprendizaje mediado por error. En última instancia una tendencia marcada a presentar alteraciones en el etiquetado emocional. Todas las alteraciones neuropsicológicas descritas para AN restrictiva se encuentran presentes en pacientes con predisposición a presentar síntomas psicóticos positivos. Esto hace suponer que el campo fértil para la producción de delirios también debe estar presente en los individuos con AN.

### 4. Qué mecanismos neuronales simples de aprendizaje y memoria en las formaciones de las creencias gobiernan

#### 4.1. Nuestro sentido de sí-mismo, agencia y libre albedrío

El sí-mismo, en inglés *self*, es de definición compleja. Utilizaremos la misma que Wegner (Wegner D., 2004) y Stern (Stern D., 1991). Self: el agente responsable de las acciones.

Cuando este sentido se encuentra incrementado, esto puede derivar en distintas afecciones como, por ejemplo, en paranoia (Kaney et al, 1992) en casos extremos, pero también en asociaciones de aprendizaje supersticioso. En estos casos el cerebro aprende a relacionar eventos irrelevantes y consecuencias importantes. Un sistema dopaminérgico con excesiva responsividad puede dar cuenta de esto (Corlett et al,

2010).

Se piensa que la corteza parietal puede jugar un rol relevante en este tipo de aprendizajes supersticiosos (Mittleman et al, 1990). Las lesiones del lóbulo parietal pueden alterar la percepción corporal y su representación (Bisiach et al, 1978). Es posible pensar que sea función de esta región mantener la conciencia del sentido de uno mismo en su relación con el ambiente (Farrer et al, 2008). Parece relevante incluir aquí una nota relacionada con la alteración de esta misma área en la AN. Como viéramos, se halla afectado el esquema corporal. También ha sido demostrada la afección de la corteza parietal (Wagner et al, 2003). Esto sería un punto clave como para entender que los procesos que llevan a generar creencias explicativas del medio podrían verse afectadas tanto en la AN como en otras psicosis funcionales. Encontrándose por un lado, la tendencia a generar ideas supersticiosas o bien la creencia entre una consecuencia relevante del medio y un estímulo insignificante, y por otro la alteración del esquema corporal que termina por definir las características propias del sí mismo. Que también se presenta afectado en estos cuadros.

Varios autores plantean que el sentido de uno mismo se adquiere mediante una asociación temporal entre los hechos y las intenciones. Que es una noción aprendida, una variante del aprendizaje entre causa y consecuencia. En este caso se aprende que inmediatamente luego de la idea de llevar adelante una acción, ésta se manifiesta. La consecuencia es la comprensión de que ha sido uno el causante de dicho resultado. De que es uno el gobernador de sus actos. (Wegner D., 2004; Hume D., 1739). El saberse agente de nuestras propias acciones es consecuencia de reconocer creencias y memorias previas (Stern D., 1991).

Los pacientes con esquizofrenia con frecuencia presentan síntomas de excesiva asociación entre los eventos percibidos y la idea de que han sido ellos los causantes. O de que los estímulos se relacionan con ellos. Este aumento de la agencia puede explicar fenómenos psicóticos como la percepción de paranoia (Franck et al, 2005) o creencias como telequinesis y telepatía.

La corteza parietal también se asoció a la fisiopatología de delirios de pasividad y de experiencias de automatismos. Delirios en donde el paciente tiene la idea de que no tiene agencia de sus movimientos, sino que éstos son manejados desde el exterior. En estos casos se produciría una falta de concordancia (mismatch) entre la expectativa y la experiencia (Schnell et al, 2008).

Aparentemente, junto con el sentido de *self*, se codifica el esquema corporal en el lóbulo parietal. Ambos están influenciados por sistemas de creencias previas. El esquema corporal es una integración de percepciones multisensoriales que confluyen en la corteza parietal (Mohatney et al, 2009). Esta idea del propio cuerpo es un aprendizaje de lo que la experiencia nos demuestra, siguiendo un patrón de causa efecto. “Esta mano que tuve la intención de mover, se ha movido, como yo quería y tuve la experiencia sensorial que anticipaba. Esta mano es mi mano. Y es de la forma en la que la percibo”. Hemos visto previamente como las creencias podían alterar las percepciones. De aquí que se pueda inferir que las creencias previas pueden alterar la forma en cómo nos percibimos y el esquema corporal que tenemos (Tsakaris et al, 2005). El resultado son los delirios de percepción cor-

poral extraña que se ven en somatoparafrenias y en otras psicosis. Esto parece muy aparente para el caso de la AN. En donde existe una creencia previa tan significativa: “estoy excedida de peso”, que es capaz de generar el proceso antes descrito. Impresiona un claro caso en el que la creencia previa altera la percepción, que solo funciona como elemento que corrobora el delirio y nunca como elemento de refutación. El propio esquema corporal de las pacientes se altera, lo mismo sucede con la noción del sí mismo. El cual es atacado por ser parte de ese esquema corporal excedido que representa una amenaza y que fue motivado por la alteración en la creencia previa: “estoy excedida de peso, soy una persona obesa, no acepto ser una persona obesa, soy desagradable”.

#### 4.2. El aprendizaje social y las creencias que tenemos acerca de las otras personas

Se supone que los principios de asociación, de aprendizaje de la consecuencia de los hechos, de la predicción de errores, guían varios procesos de atribución de características sociales. Estarían implicadas las áreas del cerebro del giro temporal superior y la unión temporo-parietal. Las cuales codificarían las predicciones acerca del valor de verdad de la interacción con otro sujeto (Behrens et al, 2009).

De acuerdo con el modelo propuesto por Corlett (Corlett et al, 2010) la manera en la que los humanos juzgamos las intenciones es la inversa de la que usamos para llevar a cabo una acción. La observación de una acción excita la corteza del giro temporal superior, luego la corteza de asociación parietal y la corteza motora frontal inferior. Se sabe que el mismo programa motor se activa cada vez que se observa, se imagina o se representa de cualquier forma el movimiento (Jeannerod M., 1994). El programa “hacia adelante” implica el motivo por el cual llevamos a cabo una determinada acción, su intención, el plan motor para hacerlo, luego la inhibición de percepciones y las eferencias hacia cortezas sensoriales para evaluar el *feedback* de las sensaciones. La idea postulada es que es el mecanismo inverso el que se utiliza para encontrar las “causas” en las acciones de los otros.

Se juzgan las motivaciones de acuerdo con lo que se percibe, y se percibe de acuerdo con los modelos previos de creencias que tengamos. De esta manera se reconoce cómo sesgos en las creencias pueden llevar a malas interpretaciones de las intenciones de los demás. Estos sesgos pueden surgir debido a aberraciones en la predicción de errores, de expectativas. Y llevar en última instancia a interpretaciones maladaptativas de las intenciones de los demás: sensaciones de incertidumbre social y finalmente, en paranoia.

Para el caso de la anorexia esto sería una consecuencia más del mecanismo observado en el apartado anterior. Existe una creencia previa que sesga la percepción. En este caso una creencia delirante: “estoy excedida de peso”. Ya vimos cómo esta creencia puede alterar, y altera, el esquema de representación corporal y el sentido del sí mismo. Siguiendo el planteo en este apartado estamos autorizados a suponer que si las predicciones acerca de las intenciones de los demás se juzgan siguiendo los propios programas aprendidos sobre la base del esquema corporal de cada uno, entonces serán juicios propios de anoréxicos los de los pacientes. “Estoy excedida de peso. La otra persona me saluda de lejos porque no puede acercarse por mi gordura. Le causo desagrado a los demás”.

### ¿Uno o dos factores?

En el estudio de la neuropsiquiatría cognitiva existen dos teorías que actualmente compiten para explicar los fenómenos delirantes (Coltheart et al, 2007). Si son producto de uno o dos insultos al funcionamiento del cerebro.

Existen teóricos que afirman que solo hace falta una percepción aberrante (Gerrans P., 2002) y otros un tipo de razonamiento anómalo que los define (Freeman et al, 2002). Muchos sostienen que se trata de una combinación de estos dos factores (Coltheart et al, 2007). Esta última posición se encuentra corroborada a partir de los hallazgos de que pacientes con daño neurológico para presentar delirios deben tener afectadas áreas involucradas en la percepción y otras involucradas en el razonamiento.

De acuerdo con el modelo que sostiene Corlett (Corlett et al, 2010), el de la predicción de error bayesiana, existiría un único defecto para desencadenar el síntoma. El de un aumento del ruido a nivel predictivo que genera una predicción anómala, lo cual modifica los conceptos previos, para dar cuenta de este nuevo fenómeno. La consecuencia es la actualización permanente de este concepto siempre que de cuenta, explique, el nuevo estado perceptual. Las alteraciones en la predicción de error se han relacionado con el déficit en el funcionamiento de la corteza prefrontal dorsolateral derecha. También se ha corroborado el hipofuncionamiento del área tanto en psicosis endógenas como luego de la utilización de drogas psicotizantes (Corlett et al, 2007).

### ¿Por qué se delira con distintos temas?

De acuerdo con el artículo de Corlett (Corlett et al, 2010) se trataría de la distinta expresividad genética en cada organismo: del fenotipo. Siempre existiría una predisposición genética que está relacionada con la estructura prefrontal o bien con las herramientas biológicas que gobiernan el proceso de aprendizaje basado en la predicción de error: receptores NMDA. Es posible que sea necesario un segundo insulto al neurodesarrollo para que se expresen determinados tipos de delirios u otros (Sur et al, 2005).

### Explicando el contenido del delirio

Hasta aquí hemos seguido a Corlett en el desarrollo de la teoría de formación de delirios. Basado en la alteración en la predicción de los errores. A continuación revisaremos las particularidades que pueden presentarse de acuerdo con el contenido propio del delirio.

#### 1. Delirios de referencia

La ketamina induce delirios de referencia (Krystal et al, 1994). Se sabe que esta sustancia actúa bloqueando los canales de NMDA, que regulan las especificaciones de las creencias previas hacia el sistema perceptual. Esto genera un aumento de la disponibilidad de glutamato para los receptores AMPA, que se ven sobreestimulados. Estos últimos forman parte del sistema de referencia sensorial que trae los estímulos externos (Jackson et al, 2004). Además la ketamina induce la liberación de acetilcolina.

Dosis mínimas de la droga pueden hiperactivar el sistema de explicación cerebral basado en el error de la corteza frontal derecha y el cuerpo estriado (Corlett et al, 2007). Los delirios se formarían entonces al activarse esta zona con un aumen-

to de la percepción de sorpresa gracias a la liberación de acetilcolina desde el núcleo basal de Meynert (Bao et al, 2001). A los sujetos les genera un aumento de la atención por estímulos irrelevantes. Estos hallazgos novedosos pueden ser interpretados como relacionados con uno mismo, lo que genera el delirio de autorreferencia.

#### 2. Paranoia

La paranoia como delirio, pero también como fenómeno general percibido. Como la sensación de ser observado, vigilado, perseguido. Esta sensación está relacionada con un aumento notable del miedo y de la ansiedad. Corlett (Corlett et al, 2010) plantea que se trata nuevamente de la hiperactividad del sistema de aprendizaje basado en el error: corteza prefrontal dorsolateral derecha y su relación con el cuerpo estriado, a la que se sumaría la implicación de la amígdala. Lo cual desencadena el delirio autorreferencial con el componente ansioso, temeroso. El aspecto de inminencia de daño que está presente en la paranoia.

Pero como la paranoia involucra otras personas, es probable que se encuentre alterado el sistema de aprendizaje social. Circuitos frontales, parietales, de la circunvolución temporal superior y conexión temporoparietal, todos en su conexión con el cuerpo estriado (Behrens et al, 2009).

La señal de este sistema sería usada, aparentemente, para discernir si los eventos del mundo exterior han sido consecuencia de las acciones propias o de otras personas (Redgrave et al, 2006). El aumento del influjo dopaminérgico en el sistema que se da en pacientes con esquizofrenia genera su hiperactivación. Ello desencadena la ideación de que los eventos más irrelevantes están relacionados con el sujeto y se le aplican a él.

De acuerdo con Kilner (Kilner et al, 2007), el individuo que tiene alterada de esta forma el sistema de aprendizaje social, tiene una inversión de la valencia de las neuronas en espejo. Al tener aprendida la idea de que se le puede atribuir a uno mismo todas las valencias estimulares, también el organismo puede inferir los mismos atributos en otros agentes. Lo cual incide en la activación de la aprensión y el temor. Otros agentes podrían ser superpoderosos. Se les puede adscribir una valía enorme y esto genera un gran temor.

#### 3. Delirios de pasividad motora (automatismos)

Se trata de la creencia delirante de que otro agente es responsable del movimiento voluntario del cuerpo del paciente. Sería el producto de la inadecuada cancelación de las aferencias sensoriales por el plan motor (Blakemore S., 2003). Es decir, siempre que se genera un movimiento voluntario las eferencias nerviosas se ocupan de inhibir sensaciones propias de un movimiento pasivo. Si estas percepciones no son inhibidas, la acción que está generada por uno mismo es percibida como si fuera un movimiento involuntario producido por un agente externo.

Se plantea el inconveniente de explicar cómo esto es percibido solo en un número reducido de movimientos. La explicación posible implica que este sistema estaría corrompido solo en el sistema de movimientos generados por el hábito, y no así en el sistema dirigido por objetivos.

#### 4. Delirios de parasitosis

El síntoma subraya la relación entre delirios y alucinaciones.

Entre percepciones y creencias (Corlett et al, 2009). Puede ser inducido por lesiones en el cuerpo estriado, corteza temporo-parietal derecha, tálamo y putamen (Huber et al, 2008), medicaciones agonistas de dopamina (Charavastra et al, 2006), cocaína (Mitchell et al, 1991) y anfetaminas (Ellinwood Jr., E., 1968).

Puede estar originado en una alteración “hacia arriba”. Por ejemplo, por falta de adaptación de la piel a lo largo del tiempo a percepciones mínimas. O bien en una inapropiada regulación “hacia abajo” con alteración de creencias previas. Está demostrado el poder de la cognición para modular las sensaciones táctiles. Al respecto existe un trabajo de Heaven (Heaven et al, 2000) en donde se exponen voluntarios a una charla que trata acerca de insectos en la piel, esto aumenta la percepción de prurito.

De acuerdo con Corlett (Corlett et al, 2010) el fenómeno puede, nuevamente, ser explicado por un déficit en la integración multisensorial que lleva a fijar la atención en claves habitualmente insignificantes. Pero que ahora generan la demanda de una explicación. Se formará una nueva creencia previa, que a su vez redirige la percepción, corroborando el delirio.

### 5. Delirios de alteración en la identificación

Existen dos tipos: el delirio de Capgras en donde el sujeto cree que sus seres más cercanos han sido reemplazados por impostores (Capgras et al, 1923) y el de Fregoli en el cual el paciente está convencido de que personas extrañas son en realidad sus familiares disfrazados. También se pueden presentar sus variantes ambientales: que su casa no es su casa; o bien, que el hospital es, en realidad, su casa (Feinberg et al, 2005).

Para explicar este tipo de delirios la teoría de los dos factores propone, por un lado una alteración en la percepción afectiva, y luego otra en la evaluación de las creencias. Es decir, la percepción de una figura familiar, para el caso del delirio de Capgras, sin su predeterminado contenido emocional. Sin embargo, Corlett (Corlett et al, 2010) plantea, con elegante simpleza, que una percepción tan anómala alcanza para generar una explicación anómala.

Capgras sería entonces el intento del sujeto de dar forma a esta novedosa percepción de sus familiares sin el contenido afectivo (Ellis et al, 1991). Se trata de un medio para explicar la perturbación. Pero la aberración original resulta de un fracaso para guiar la percepción afectiva por experiencias previas (Gilbert et al, 2009).

Tal como las percepciones sensoriales frente a un movimiento motor, las emociones también son predichas. Existen las llamadas emociones previas (anticipadas). Se predetermina cómo uno va a reaccionar emocionalmente frente a estímulos conocidos. Es decir, el afecto se encuentra predeterminado en relación con las experiencias previas.

En el delirio de Fregoli se expone una sensación de familiaridad alterada. Como un delirio de referencia específico para la gente. Existe un metanálisis (Feinberg et al) en el que se evalúa a pacientes con delirios de identificación luego de daño neurológico. La gran mayoría de estos presentaban lesiones en la corteza frontal derecha. Lo cual se relaciona con los hallazgos de Corlett en donde se evaluó la hipofunción de la corteza prefrontal dorsolateral derecha en relación con el déficit en la capacidad de aprendizaje por predicción de

errores y en la formación de ideas delirantes.

### 6. El delirio de Cotard

Que uno mismo o una parte de uno falta o está muerta o podrida (Cotard J., 1880). El delirio implicaría un déficit en la transmisión de la señal motora y en la señal afectiva con una percepción de sí mismo disminuida y una falta de respuesta afectiva.

Por un lado se trataría de una alteración en el procesamiento emocional. Mediante el cual se reconoce un “afecto previo” a determinadas situaciones. Por ejemplo, en el caso del delirio de Capgras falla el afecto previsto para el reconocimiento de una cara, por lo que el resultado es novedoso: “esta no es mi familia, hay algo extraño”. En el caso de los pacientes que sufren de Cotard la falta de reconocimiento afectivo sería global. Toda la situación es novedosa. Se supone que la falla en el procesamiento emocional proveniría de una alteración en la función de eferencias corticales desde la corteza orbitofrontal (Rolls et al, 2008).

A esto se agregaría una variante de delirio de pasividad motora: la transmisión del plan motor no genera la cancelación de las percepciones de movimiento pasivo del miembro. Llegando a la conclusión de que el agente del movimiento ha muerto.

### 7. Delirios somáticos. Los delirios en la AN. Conclusión

La categoría delirios somáticos incluye una gran variedad de creencias en las que se encuentra alterado el esquema corporal normal. Los delirios van desde la certeza de tener una nariz desagradablemente grande, como podría pasar en el trastorno dismórfico corporal, a la creencia de que los órganos internos han sido modificados o han desaparecido. Este tipo de delirios incluye solo una proporción de los que pueden aparecer en la anorexia nerviosa. Ya que, como se ha visto, estas pacientes pueden alcanzar el grado de delirio con una amplia serie de creencias. Las cuales pueden ser delirios somáticos como: “mi abdomen es inusualmente grande”; pero también pueden no serlo como “mi madre está intentando engordarme” o bien “si como –cualquier cosa– engordaré y ya nunca podré disminuir de peso”. Hemos revisado cómo los pacientes con AN son un terreno fértil para la aparición de ideas delirantes.

Profundicemos por un momento en esta diatesis para generar delirios que aparentemente manifiestan los pacientes con AN. Hemos revisado cómo presentan una estructura neuropsicológica con esa tendencia: las fallas en el cambio de escenario, la fijación en los detalles, la disminución de la coherencia central (Roberts et al, 2007). También se ha puesto de manifiesto que en la AN se encuentra alterado el sistema de control hedónico del gusto por la comida. En el cual están implicadas áreas como la ínsula, el estriado ventral y la corteza orbitofrontal. Un sistema también implicado en la regulación emocional. Y en particular relacionado con la asignación de valor emocional y motivacional de estímulos externos. El llamado etiquetado emocional (Treasure J., 2007), se encontraría alterado y, como consecuencia la vía de asignación de recompensa. A esto contribuiría la disfunción serotoninérgica, dopaminérgica y la persistencia de corticoides elevado (Kaye W., 2007). Estos cambios que hemos revisado a lo largo del trabajo se corresponden con los eventos previos al desencadenamiento de síntomas psicóticos en

cuadros diferentes a la AN. Lo que explicaría la tendencia a producir síntomas de esa naturaleza en ese cuadro.

Por lo que vemos el objeto de estudio en el caso de los delirios en la AN es bastante amplio. Sin embargo, estadísticamente las preocupaciones en la patología suelen pasar por la relación entre la alimentación y el cuerpo. En casi todos los casos se demuestra una alteración de la imagen corporal, que tiene su correlación con la descrita alteración del esquema corporal y del sentido del sí mismo. Esto puede presentarse con un grado de delirio en un 20 % de las pacientes (Steinglass J. et al, 2007). El ejemplo de delirio para llevarlo a una creencia esquemática sería: “estoy excedida de peso”. Cómo pueden explicarse estas anomalías en el esquema corporal. Se sabe que en los delirios en los que se encuentra afectada una variación en el esquema corporal se altera la función del lóbulo parietal. (Nagahama et al, 2010). Además se conoce que existen anomalías en el funcionamiento de esa misma región en pacientes anoréxicas (Wagner et al, 2003) Se supone entonces, siguiendo la línea del trabajo, que existiría tal como en otros cuadros delirantes una primera predisposición que se encuentra excitada por una percepción anómala. Esta puede ser una aberración sensorial, como una sensación interna, por ejemplo, o bien un error en la predicción de las creencias previas: una clave sensorial que critica la idea prevalente anterior. Un mensaje externo que pone en evidencia lo que luego debe armarse en forma de delirio: que se encuentra “excedida de peso”.

¿Cuál podría ser esa clave externa que induce la formación de ideas sobrevaloradas e incluso delirantes en los pacientes biológica y genéticamente predispuestos a sufrir de AN? Es posible que se trate de un desencadenante social. Que

alcance a una persona en un determinado momento, en el cual se encuentra particularmente predispuesto, un estímulo, o la suma de muchos, que pueda pervertir su sistema de creencias y generar el mensaje de percepción anómala que puede desencadenar un delirio.

¿Pero puede la presión social, en este caso a favor de la delgadez extrema y del ideal de belleza actual, inducir ideas delirantes en los individuos predispuestos? De acuerdo con los estudios de transmisión de ideas delirantes, sí puede. La *folie a deux* es el ejemplo de cómo una creencia personal puede ser transmitida a otra persona (Lasegue et al, 1877). En este cuadro una persona puede inducir a otra a generar y mantener la misma idea delirante. Todo tipo de extrañas creencias pueden ser compartidas. El cuadro aparece en personas que están muy relacionadas, con frecuencia viven juntas o comparten gran parte del tiempo. Se supone que se transmitiría a partir de un proceso de aprendizaje social. La mayoría de los datos acerca de la patología sugieren que es necesaria cierta predisposición psicótica de la persona que es inoculada. (Scharfetter C., 1970).

Una vez organizado el delirio en la AN, este no hace más que corroborarse. Se altera el esquema corporal para incluir la creencia previa descrita: “estoy excedida de peso”. Se modulan las percepciones para que corroboren la ideación. Se afecta la metaplasticidad frontal disminuyendo la posibilidad de poner en duda las creencias previas. El delirio pasa del sistema de conducta guiada por objetivos en ámbito de corteza orbitofrontal y estriado ventral a corteza motora y pre-motora y estriado dorsal: el sistema de conducta medido por hábitos. En donde es aún más inaccesible a la argumentación lógica.

## Bibliografía

- Abraham W., Bear M., 1996. Metaplasticity: the plasticity of synaptic plasticity. *Trends Neurosci.* 19, 126–130.
- Atkinson J., McClelland D., 1948. The projective expression of needs. II. The effect of different intensities of the hunger drive on Thematic Apperception. *J. Exp. Psychol.* 38, 643–658.
- Bao S., Chan V., Merzenich M., 2001. Cortical remodeling induced by activity of ventral tegmental dopamine neurons. *Nature* 412, 79–83.
- Bayes T., 1763. An essay towards solving a problem in the doctrine of chances. *Philos. Trans. R. Soc. Lond.* 53, 370–418.
- Behrens T., Hunt L., Rushworth M., 2009. The computation of social behavior. *Science* 324 (5931), 1160–1164.
- Berrios G., 1991. Delusions as wrong beliefs. *British Journal of Psychiatry* 159, 6–13 (Suppl.).
- Bisiach E., Luzzatti C., 1978. Unilateral neglect of representational space. *Cortex* 14, 129–133.
- Blackwood N., Bentall R., Ffytche D., Simmons A., Murray R., Howard R., 2004. Persecutory delusions and the determination of self-relevance: an fMRI investigation. *Psychological Medicine* 34, 591–596.
- Blakemore S., 2003. Deluding the motor system. *Conscious.* Cogn. 12, 647–655.
- Blakemore S., Wolpert D., Frith C., 2000. Why can't you tickle yourself? *Neuroreport* 11, R11–R16.
- Bruner J., Bruner J., Postman L., 1949. Perception, cognition, and behavior. *J. Pers.* 18, 14.
- Calder A., Lawrence A., Young A., 2001. Neuropsychology of fear and loathing. *Nature Reviews Neuroscience* 2, 352–363.
- Carlsson A., Waters N., Holm-Waters S., Tedroff J., Nilsson M., Carlsson M.L., 2001. Interactions between monoamines, glutamate, and GABA in schizophrenia: new evidence. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 41, 237–260.
- Cepeda C., Levine M., 1998. Dopamine and N-methyl-D-aspartate receptor interactions in the neostriatum. *Dev. Neurosci.* 20, 1–18.
- Charuvastra A., Yaeger D., 2006. Tactile hallucinations associated with therapeutic doses of bupropion in 2 patients. *J. Clin. Psychiatry* 67, 1820–1821.
- Coltheart M., Langdon R., McKay R., 2007. Schizophrenia and monothematic delusions. *Schizophr. Bull.* 33, 642–647.
- Corlett P., Frith C., Fletcher P., 2009. From drugs to deprivation: a Bayesian framework for understanding models of psychosis. *Psychopharmacology (Berl.)* 206 (4), 515–530.
- Corlett P., Murray G., Honey G., Aitken M., Shanks D., Robbins T., Bullmore E., Dickinson A., Fletcher P., 2007. Disrupted prediction-error signal in psychosis: evidence for an associative account of delusions. *Brain* 130, 2387–2400.
- Cotard J., 1880. Du de' lire hypocondriaque dans une forme grave de la melancolie anxieuse. *Memoire lu a' la Socie' te' me'dicopsychologique dans la Se'ance du 28 Juin 1880.* Ann. Cummings J., 1985. Organic delusions: phenomenology, anatomical correlations, and review. *Br J Psychiatry* 146: 184–197.
- Delgado M., Nearing K., Ledoux J., Phelps E., 2008. Neural circuitry underlying the regulation of conditioned fear and its relation to extinction. *Neuron* 59, 829–838.
- Devinsky O., 2009. Delusional misidentifications and duplications: right brain lesions, left brain delusions. *Neurology* 72, 80–87.
- Ellinwood Jr., E., 1968. Amphetamine psychosis. II. Theoretical implications. *Int. J. Neuropsychiatry* 4, 45–54.
- Ellis H., Young A., 1990. Accounting for delusional misidentifications. *Br. J. Psychiatry* 157, 239–248.
- Farrer C., Frey S., Van Horn J., Tunik E., Turk D., Inati S., Grafton S., 2008. The angular gyrus computes action awareness representations. *Cereb. Cortex* 18, 254–261.
- Fear C., Sharp H., Healy D., 1996. Cognitive processes in delusional disorders. *British Journal of Psychiatry* 168, 61–67.
- Feinberg T., Keenan J., 2005. Where in the brain is the self? *Conscious. Cogn.* 14, 661–678.
- Fleminger S., Burns A., 1993. The delusional misidentification syndromes in patients with and without evidence of organic cerebral disorder: a structured review of case reports. *Biol Psychiatry* 33, 22–32.
- Fletcher P., Anderson J., Shanks D., Honey R., Carpenter T., Donovan T., Papadakis N., Bullmore E., 2001. Responses of human frontal cortex to surprising events are predicted by formal associative learning theory. *Nat. Neurosci.* 4, 1043–1048.
- Fombonne E., 1995. Anorexia nervosa: no evidence of an increase. *Br J Psychiatry* 166, 462–471.
- Ford J., Mathalon D., 2005. Corollary discharge dysfunction in schizophrenia: can it explain auditory hallucinations? *Int. J. Psychophysiol.* 58, 179–189.
- Franck N., Posada A., Pichon S., Haggard P., 2005. Altered subjective time of events in schizophrenia. *J. Nerv. Ment. Dis.* 193, 350–353.
- Freeman D., Garety P., Kuipers E., Fowler D., Bebbington P., 2002. A cognitive model of persecutory delusions. *Br. J. Clin. Psychol.* 41, 331–347.
- Freeman T., Morgan C., Klaassen E., Das R., Stefanovic A., Brandner B., Curran H., 2009. Superstitious conditioning as a model of delusion formation following chronic but not acute ketamine in humans. *Psychopharmacology (Berl.)* 206 (4), 563–573.

- Friston K., 2005. A theory of cortical responses. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 360, 815–836
- Friston K., 2009. The free-energy principle: a rough guide to the brain? *Trends Cogn. Sci.* 13, 293–301.
- Frith C., 2004. Schizophrenia and theory of mind. *Psychological Medicine* 34, 385–389.
- Frith C., Blakemore S., Wolpert D., 2000. Explaining the symptoms of schizophrenia: abnormalities in the awareness of action. *Brain Res. Brain Res. Rev.* 31, 357–363.
- Garety P., Freeman D., 1999. Cognitive approaches to delusions: a critical review of theories and evidence. *British Journal of Clinical Psychiatry* 38, 113–154.
- Gerrans P., 2002. A one-stage explanation of the Cotard delusion. *Philos. Psychiatry Psychol.* 9, 47–53.
- Gibbs A., David A., 2003. Delusion formation and insight in the context of affective disturbance. *Epidemiologia e Psichiatria Sociale* 12, 167–174.
- Gilbert D., Wilson T., 2009. Why the brain talks to itself: delusions of error in emotional prediction. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 364, 1335–1341.
- Gillen J., David A., 2005. The cognitive neuropsychiatry of delusions: from psychopathology to neuropsychology and back again. *Psychological Medicine* 35, 5–12.
- Goel V., Dolan R., 2001. Functional anatomy of three-term relational reasoning. *Neuropsychologia* 39, 901–909.
- Grace A., 1991. Phasic versus tonic dopamine release and the modulation of dopamine system responsivity: a hypothesis for the etiology of schizophrenia. *Neuroscience* 41, 1–24.
- Grossberg S., 2009. Cortical and subcortical predictive dynamics and learning during perception, cognition, emotion and action. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 364, 1223–1234.
- Heaven L., McBrayer D., 2000. External motivators of self-touching behavior. *Percept. Mot. Skills* 90, 338–342.
- Hebebrand J., Exner C., Hebebrand K., Holtkamp C., Casper R., Remschmidt H., Herpertz-Dahlmann B., Klingenspor M., 2003. Hyperactivity in patients with anorexia nervosa and in semistarved rats: evidence for a pivotal role of hypoleptinemia. *Physiol. Behav* 79, 25–37.
- Hikosaka O., Sesack S., Lecourtier L., Shepard P., 2008. Habenula: crossroad between the basal ganglia and the limbic system. *J. Neurosci.* 28, 11825–11829.
- Houran J., 1998. Preliminary study of tolerance of ambiguity of individuals reporting paranormal experiences. *Psychol. Rep.* 82, 183.
- Howes O., Montgomery A., Asselin M., Murray R., Valli I., Tabraham P., Bramon-Bosch E., Valmaggia L., Johns L., Broome M., McGuire P., Grasby P., 2009. Elevated striatal dopamine function linked to prodromal signs of schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 66, 13–20.
- Huber M., Karner M., Kirchler E., Lepping P., Freudenmann R., 2008. Striatal lesions in delusional parasitosis revealed by magnetic resonance imaging. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 32, 1967–1971.
- Hume D., 1739. *A Treatise of Human Nature*. Oxford University Press, Oxford, 1993.
- Jackson M., Homayoun H., Moghaddam B., 2004. NMDA receptor hypofunction produces concomitant firing rate potentiation and burst activity reduction in the prefrontal cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 101, 8467–8472.
- Jaspers K., 1963. *General Psychopathology*. Manchester University Press, Manchester.
- Jeannerod M., 1994. The hand and the object: the role of posterior parietal cortex in forming motor representations. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 72, 535–541.
- Joliot M., Ribary U., Llinas R., 1994. Human oscillatory brain activity near 40 Hz coexists with cognitive temporal binding. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 91, 11748–11751.
- Kandel E., 1998. A new intellectual framework for psychiatry. *Am. J. Psychiatry* 155, 457–469.
- Kaney S., Bentall R., 1992. Persecutory delusions and the self-serving bias. Evidence from a contingency judgment task. *J. Nerv. Ment. Dis.* 180, 773–780.
- Kant I., 1787. *Crítica de la razón pura*. Losada, 1960. Buenos Aires. Citado en Carpio, 1995. *Principios de filosofía*. Glauco. Buenos Aires.
- Kapur S., 2003. Psychosis as a state of aberrant salience: a framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 160, 13–23
- Katzman D., Lambe E., Mikulis D., Ridgley J., Goldbloom D., Zipursky R., 1996. Cerebral gray matter and white matter volume deficits in adolescent girls with anorexia nervosa. *J. Pediatr* 129, 794–803.
- Keinan G., 1994. Effects of stress and tolerance of ambiguity on magical thinking. *J. Pers. Soc. Psychol.* 67, 48
- Kelley W., Nacrea C., Wyland C., Caglar S., Inati S., Heatherston T., 2001. Finding the self? An event-related fMRI study. *J. Cogn. Neurosci* 14, 785–794.
- Kilner J., Friston K., Frith C., 2007. The mirror-neuron system: a Bayesian perspective. *Neuroreport* 18, 619–623.
- Kimhy D., Goetz R., Yale R., Corcoran C., Malaspina D., 2005. Delusions in Individuals with Schizophrenia: Factor Structure, Clinical Correlates, and Putative Neurobiology. *Psychopathology* 38, 338–344.
- Krystal J., Karper L., Seibyl J., Freeman G., Delaney R., Bremner J., Heninger, G.R., Bowers Jr., M.B., Charney, D.S., 1994. Subanesthetic effects of the noncompetitive NMDA antagonist, ketamine, in humans. Psychotomimetic, perceptual, cognitive, and neuroendocrine responses. *Arch. Gen. Psychiatry* 51, 199–214.
- Kunert H., Norra C., Hoff P., 2007. Theories of delusional disorders. *Psychopathology* 40, 191–202.
- Lasegue C., Falret J., 1877. La folie a deux (ou folie communiquee). *Ann. Med. Psychol.* 18, 321–355.
- Lisman J., Grace A., 2005. The hippocampal-VTA loop: controlling the entry of information into long-term memory. *Neuron* 46, 703–713.
- Lodge D., Grace A., 2006. The hippocampus modulates dopamine neuron responsivity by regulating the intensity of phasic neuron activation. *Neuropsychopharmacology* 31, 1356–1361
- McCarley R., Wible C., Frumin M., Hirayasu Y., Levitt J., Fischer I., Shenton M., 1999. MRI anatomy of schizophrenia. *Biological Psychiatry* 45, 1099–1119.
- McCurdy H., 1956. Coin perception studies and the concept of schemata. *Psychol. Rev.* 63, 160–168.
- Mitchell J., Vierkant A., 1991. Delusions and hallucinations of cocaine abusers and paranoid schizophrenics: a comparative study. *J. Psychol.* 125, 301–310.
- Mittleman G., Whishaw I., Jones G., Koch M., Robbins T., 1990. Cortical, hippocampal, and striatal mediation of schedule-induced behaviors. *Behav. Neurosci.* 104, 399–409.
- Mohanty A., Egner T., Monti J., Mesulam M., 2009. Search for a threatening target triggers limbic guidance of spatial attention. *J. Neurosci.* 29, 10563–10572.
- Nagahama Y., Okina T., Suzuki N., Matsuda M., 2010. Neural correlates of psychotic symptoms in dementia with Lewy bodies. *Brain* 133 (Pt 2), 557–567.
- Paton J., Belova M., Morrison S., Salzman C., 2006. The primate amygdala represents the positive and negative value of visual stimuli during learning. *Nature* 439, 865–870.
- Peralta V., Cuesta M., 1999. Dimensional structure of psychotic symptoms: An item-level analysis of SAPS and SANS symptoms in psychotic disorders. *Schizophr Res* 38, 13–26.
- Raichle M., MacLeod A., Snyder A., Powers W., Gusnard D., Shulma G., 2001. A default mode of brain function. *Proc Nat Acad Sci* 98, 676–682.
- Redgrave P., Gurney K., 2006. The short-latency dopamine signal: a role in discovering novel actions? *Nat. Rev. Neurosci.* 7, 967–975.
- Roberts G., 1992. The origins of delusion. *Br J Psychiatry* 161, 298–308.
- Rolls E., Grabenhorst F., 2008. The orbitofrontal cortex and beyond: from affect to decision-making. *Prog. Neurobiol.* 86, 216–244.
- Sabri O., Erkwow R., Schreckenberger M., Owega A., Sass H., Buell U., 1997. Correlation of positive symptoms exclusively to hyperperfusion or hypoperfusion of cerebral cortex in never-treated schizophrenics. *Lancet* 349, 1735–1739.
- Scharfetter C., 1970. On the hereditary aspects of symbiotic psychoses. A contribution towards the understanding of the schizophrenia-like psychoses. *Psychiatr. Clin. (Basel)* 3, 145–152.
- Schlagenhaut F., Sterzer P., Schmack K., Ballmaier M., Rapp M., Wrase J., Juckel G., Gallinat J., Heinz A., 2009. Reward feedback alterations in unmedicated schizophrenia patients: relevance for delusions. *Biol. Psychiatry* 65, 1032–1039.
- Schnell K., Heekeren K., Daumann J., Schnell T., Schnitker R., Moller-Hartmann W., Gouzoulis-Mayfrank E., 2008. Correlation of passivity symptoms and dysfunctional visuomotor action monitoring in psychosis. *Brain* 131, 2783–2797.
- Schnider A., 2003. Spontaneous confabulation and the adaptation of thought to ongoing reality. *Nat. Rev. Neurosci.* 4, 662–671.
- Sharp F., Tomitaka M., Bernaudin M., Tomitaka S., 2001. Psychosis: pathological activation of limbic thalamocortical circuits by psychomimetics and schizophrenia? *Trends Neurosci.* 24, 330–334.
- Shepard, P.D., Holcomb, H.H., Gold, J.M., 2006. Schizophrenia
- Soltani A., Wang X., 2010. Synaptic computation underlying probabilistic inference. *Nat. Neurosci.* 13 (1), 112–119.
- Spitzer M., 1995. A neurocomputational approach to delusions. *Compr Psychiatry* 1995 36, 83–105.
- Spitzer M., Walter H., 2003. The cognitive neuroscience of agency in schizophrenia. In: David, A., Kircher, T. (Eds.), *The Self in Neuroscience and Psychiatry*. Cambridge University Press, Cambridge, pp. 436–444.
- Stern D., 1991. *El mundo interpersonal del infante*. Paidós. Buenos Aires.
- Sur M., Rubenstein J., 2005. Patterning and plasticity of the cerebral cortex. *Science* 310, 805–810.
- Takahashi Y., Roesch M., Stalnaker T., Haney R., Calu D., Taylor A., Burke K., Schoenbaum G., 2009. The orbitofrontal cortex and ventral tegmental area are necessary for learning from unexpected outcomes. *Neuron* 62 (2), 269–280.
- Toomey R., Kremen W., Simpson J., Samson J., Seidman L., Lyons M., Faraone S., Tsuang M., 1997. Revisiting the factor structure for positive and negative symptoms: Evidence from a large heterogeneous group of psychiatric patients. *Am J Psychiatry* 154, 371–377.
- Tsakiris M., Haggard P., 2005. The rubber hand illusion revisited: visuotactile integration and self-attribution. *J. Exp. Psychol. Hum. Percept. Perform.* 31, 80–91.
- Vernon D., Haenschel C., Dwivedi P., Gruzeliel J., 2005. Slow habituation of induced gamma and beta oscillations in association with unreality experiences in schizotypy. *Int. J. Psychophysiol.* 56, 15–24.
- Vinogradov S., King R., Huberman B., 1992. An associationist model of the paranoid process: application of phase transitions in spreading activation networks. *Psychiatry* 55, 79–94.
- Waberski T., Norra C., Kawohl W., Thyerlei D., Hock D., Klostermann F., Curio G., Buchner H., Gobbel R., 2004. Electrophysiological evidence for altered early cerebral somatosensory signal processing in schizophrenia. *Psychophysiology* 41, 361–366.
- Walston F., Blennerhassett R., Charlton B., 2000. 'Theory of Mind', persecutory delusions and the somatic marker mechanism. *Cognitive Neuropsychiatry* 5, 161–174.
- Wang J., O'Donnell P., 2001. D(1) dopamine receptors potentiate nmda-mediated excitability increase in layer V prefrontal cortical pyramidal neurons. *Cereb. Cortex* 11, 452–462.
- Wegner D., 2004. Precise of the illusion of conscious will. *Behav. Brain Sci.* 27, 649–659 discussion 659–692.
- Whitson J., Galinsky A., 2008. Lacking control increases illusory pattern perception. *Science* 322, 115–117.
- Wible C., Anderson J., Shenton M., Kricun A., Hirayasu Y., Tanaka S., Levitt J., O'Donnell B., Kikinis R., Jolesz F., McCarley R., 2001. Prefrontal cortex, negative symptoms, and schizophrenia: An MRI study. *Psychiatry Res* 108, 65–78.
- Wolpert D., Ghahramani Z., Jordan M., 1995. An internal model for sensorimotor integration. *Science* 269, 1880–1882.
- Young A., 2000. Wondrous strange: the neuropsychology of abnormal beliefs. *Mind & Language* 15, 47–73.

# Sinaptogénesis y esquizofrenia: rol de la proteína DISC 1

## *Synaptogenesis and Schizophrenia: The role of DISC1 protein*

### Dr. Rafael Groisman

Médico especialista en Psiquiatría.

Miembro titular en función didáctica de la Asociación Psicoanalítica Argentina (APA).

Magister en Psiconeurofarmacología (Universidad Favaloro).

Presidente del Capítulo Interfase Neurociencia-Psicoterapia de la Asociación de Psiquiatras Argentinos (APSA).

Presidente del Capítulo Deporte y Salud Mental de la Asociación Argentina de Salud Mental (AASM).

Integrante del Grupo Universitario de Psiconeurofarmacología.

Profesor adjunto de Psicopatología y Psicoanálisis II de las carreras de Psicología y Psicopedagogía, Universidad del Museo Social Argentino (UMSA).

Profesor adjunto de Neurobiología en el Instituto Superior de APSA, carrera de médico especialista.

Profesor adjunto de Neurobiología en la maestría en Psicopatología en el Instituto Universitario de Salud Mental de la Asociación Psicoanalítica de Buenos Aires (APDeBA).

**Fecha de recepción:** 22 de noviembre de 2013

**Fecha de aceptación:** 10 de enero de 2014

### Resumen

El presente trabajo aporta información respecto del posible rol en la esquizofrenia del gen DISC1 y la proteína que este gen codifica. Se realiza un recorrido desde el hallazgo de la translocación cromosómica que llevó a su descubrimiento, hasta la perspectiva actual, que lo conceptualiza como un modulador funcional complejo. La mencionada translocación fue originalmente identificada en una familia escocesa, y se observó que cosegregaba con esquizofrenia y otros trastornos mentales. Actualmente, se considera a DISC1 como una proteína central dentro de una red de interacciones con otras proteínas –lo que en varios trabajos se denomina interactoma–, tales como NDEL1, LIS1 y PDE4B, entre otras.

### Palabras clave

DISC1 – Esquizofrenia – Genes de riesgo – Translocación cromosómica – Sinaptogénesis – Migración neuronal.

### Abstract

*This paper provides information regarding the possible role in schizophrenia of the DISC1 gene and the protein it encodes. It is a tour from the discovery of the chromosomal translocation that led to its discovery, up to the current perspective, which is conceptualized as a complex functional modulator. The above translocation was originally identified in a Scottish family, and it was noted that it cosegregated with schizophrenia and other mental disorders. Currently, DISC1 is considered as a central protein within its network of protein interactions (named as interactome in several papers), such as NDEL1, LIS1 and PDE4B, among others.*

### Keywords

*DISC1 – Schizophrenia – Risk Genes – Chromosomal Translocation – Synaptogenesis – Neuronal Migration.*

Groisman, Rafael. "Sinaptogénesis y esquizofrenia: rol de la proteína DISC 1". *Psicofarmacología* 2014;84:24-30

Puede consultar otros artículos publicados por los autores en la revista *Psicofarmacología* en [sciens.com.ar](http://sciens.com.ar)

### Introducción

La esquizofrenia es un síndrome clínico de psicopatología variable pero profundamente disruptivo, que involucra la cognición, las emociones, la percepción y otros aspectos de la conducta, entre los cuales pueden mencionarse el retraimiento, la irritabilidad, la impulsividad, y la aparición de actitudes pueriles o movimientos estereotipados. La expresión de estas manifestaciones varía en cada paciente y a través del tiempo, pero el efecto de la enfermedad es habitualmente severo y duradero. Si bien se habla de la esquizofrenia como si fuera una enfermedad única, posiblemente involucre un grupo de trastornos con etiologías diversas, e incluya pacientes en los que varían las presentaciones clínicas, respuesta al tratamiento, y curso de la enfermedad (Kaplan & Saddock 2008). Distintos consensos internacionales le recuerdan al clínico que el diagnóstico de la esquizofrenia se basa enteramente en la historia psiquiátrica y el examen del estado mental, y que no es posible establecer ese diagnóstico teniendo en cuenta exclusivamente estudios de laboratorio.

En cuanto a la etiopatogenia, la esquizofrenia parece ser un trastorno del neurodesarrollo que resulta de una serie de injurias neurológicas desde la vida fetal en adelante (Rapoport y col.,

2005). Que este trastorno se manifieste o no parece ser el resultado de un complejo conglomerado de factores, tanto genéticos como ambientales (Sullivan y col., 2003).

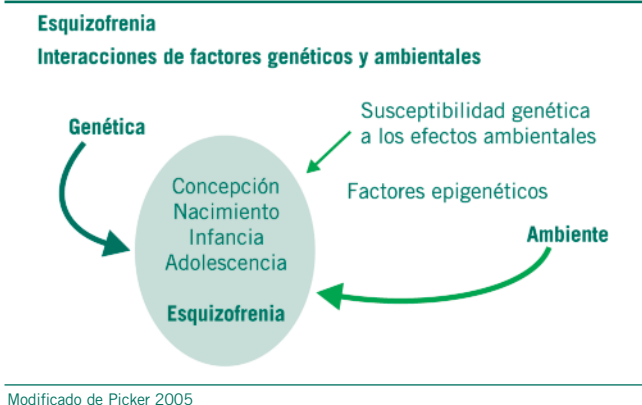
El presente trabajo pone el acento en algunas de las investigaciones que relacionan ciertas variaciones genéticas con la aparición de esta entidad. En la actualidad, además de los factores ambientales eventualmente involucrados, de los que no me ocuparé aquí, son varios los genes candidatos que están siendo estudiados, como se expone en el Cuadro 1.

Resulta interesante señalar que desde el año 2005, año en el que fue confeccionado el trabajo cuya información se vuelca en el cuadro 1, se ha incrementado notoriamente la información de la que se dispone respecto del posible rol de DISC1 en la esquizofrenia.

El mismo año, Harrison y Weinberger, destacados investigadores en el campo de la esquizofrenia, relacionan un grupo de genes con alteraciones en la neurotransmisión, plasticidad y sinaptogénesis, que a su vez estarían involucradas con las fallas cognitivas, síntomas psicóticos y otros rasgos característicos de esta enfermedad. Esto se ilustra en la Figura 2.

El lector podrá encontrar información adicional relacionada con

**FIGURA 1**



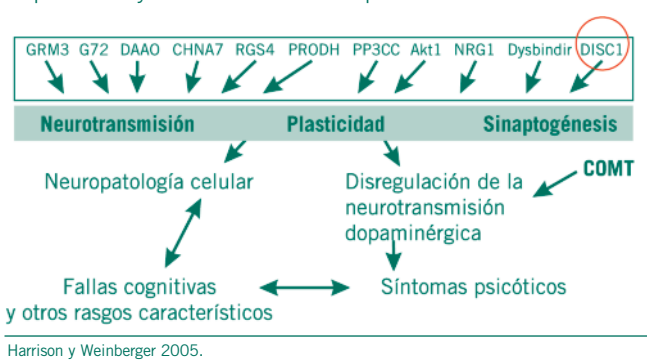
el rol de algunos de estos genes en la esquizofrenia en los trabajos de Guelman (2004) y Zieher (2008), publicados en *Psicofarmacología*.

**Antecedentes históricos y perspectiva actual**

En 1968, investigaciones citogenéticas en jóvenes con rasgos de personalidad antisocial en Escocia, llevadas adelante por Jacobs y colaboradores, habían encontrado una translocación anormal (un intercambio de material genético) en el cromosoma 1 de uno de los jóvenes, quien además mostraba características de un trastorno afectivo. La translocación y la mala conducta del muchacho eran más que coincidencia. Años después, en 1990, tres investigadores de Edinburgo (David St Clair, Douglas Blackwood, y Walter Muir) observaron que se podían rastrear enfermedades mentales mayores y vincularlas con la traslocación balanceada entre los cromosomas 1 y 11 en una extensa familia escocesa. A partir del estudio realizado en la mencionada familia, encontraron que la misma anomalía cromosómica se había extendido a lo largo de cuatro generaciones, con efectos

**FIGURA 2**

Algunos genes posiblemente involucrados en la etiopatogénesis de la esquizofrenia y las funciones con las que se relacionan



remarcablemente diferentes. De aquellos que la portaban, cinco tenían depresión, seis esquizofrenia o trastornos relacionados, tres presentaban trastorno de conducta, y dos trastorno de ansiedad. Uno había intentado suicidarse y murió en un hospital psiquiátrico. Muchos de los que no tenían la translocación (penetrancia incompleta) tenían, de todas maneras, dificultades, incluyendo ansiedad, trastorno depresivo menor y alcoholismo. La translocación fragmentaba un gen llamado, con cierta justicia, truncado en la esquizofrenia1 (DISC1). En septiembre del año 2010 se realizó en Edinburgo la primera conferencia sobre esquizofrenia dedicada a un único gen, el DISC1, en la que se celebraron los 20 años de su hallazgo.

Como se señala en la edición dedicada a este evento en el *Schizophrenia Research Forum* (<http://www.schizophreniaforum.org/new/detail.asp?id=16129>), en realidad en 1990, no existía aún reconocido como tal un gen DISC1 (truncado en la esquizofrenia), pero el gen estaba allí en el brazo largo del cromosoma 1, esperando que los pioneros escoceses, los ya mencionados St Clair, Blackwood y Muir, llegaran hasta él y descubrieran su escondite.

Este gen es actualmente uno de los que presenta mayor evidencia de participación en enfermedades psiquiátricas, y una agitada ráfaga de trabajos –algunos de los cuales el lector encontrará citados más adelante en este artículo–, ha mostrado que codifica una proteína involucrada en múltiples vías de señalización en el SNC. La Figura 3 esquematiza el mecanismo de la translocación cromosómica.

En total, 18 de los 29 portadores de la translocación (62 %), tuvieron diagnóstico de severa enfermedad mental, mientras que ninguno de los 38 que no la presentaron tuvo diagnóstico de enfermedad mental. Esto aumenta la evidencia de causalidad a un LOD= 7.1. El LOD score o puntuación LOD (Morton, 1955) es un estimador que nos permite detectar ligamiento y estimar la frecuencia de recombinación más probable entre genes en la especie humana. Se calcula como el logaritmo de la razón entre la probabilidad de la descendencia dada la existencia de ligamiento con frecuencia de recombinación R respecto al caso sin ligamiento.

Las enfermedades psiquiátricas observadas en la mencionada familia abarcaron la esquizofrenia, la depresión mayor, el trastorno bipolar y el trastorno de conducta adolescente (que era lo que presentaba el sujeto en quien la investigación se realizó originariamente).

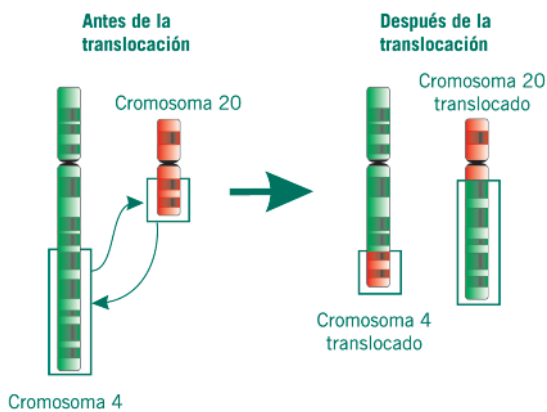
Luego de estudiar esta numerosa familia escocesa durante 4 generaciones, en el año 2000, se le dio a este gen el nombre de DISC 1. El nombre se derivó de la naturaleza molecular de la mutación: la translocación directamente produce una disrupción del gen.

Genes candidatos con la mayor evidencia de desempeñar un rol en la etiopatogénesis de la esquizofrenia		
Gen	Locus cromosómico	Hipótesis
Disbindina (DTNBP1)	6p 22.3	Liberación sináptica de Glu
Neuregulina 1 (NRG1)	8p12-21	Rol múltiple, incluyendo efectos sobre la plasticidad sináptica, neurodesarrollo y neurotransmisión
Catecol O metil transferasa (COMT)	22q 11.2	Metaboliza monoaminas cerebrales incluyendo la dopamina
Disrupted in Schizophrenia 1 (DISC1)	1q42	Parcialmente comprendido, posible rol en sinaptogénesis y neurodesarrollo
Receptor glutamatérgico metabotrópico 3 (mGlu R3)	7q21-22	Efecto sobre el receptor NMDA a través de la modulación de la liberación presináptica de glutamato
Prolina deshidrogenasa (PRODH)	22q11.2	Modulación de la transmisión sináptica
Activador de la D AA Oxidasa (DAOA) o G72	13q23-34	Posible efecto sobre el cociente L/R serina

Modificado de Picker 2005.

**FIGURA 3**

Translocación cromosómica 1 - 11



La Figura 4 muestra el árbol genealógico de la familia en la que se realizó el hallazgo de DISC1, y la afectación de sus miembros. En los estudios subsiguientes, se pudo verificar que la translocación en el cromosoma 1 trunca al gen DISC1, lo que lleva a una disminución del 50 % de la expresión del transcrito y la proteína DISC1. Además, la haploinsuficiencia de DISC1 parece ser el mecanismo central por el cual la translocación incrementa el riesgo de enfermedad. Resulta de utilidad recordar que se denomina haploinsuficiencia a la condición en la cual la proteína producida por una sola copia de un gen normal, no es suficiente para garantizar una función normal.

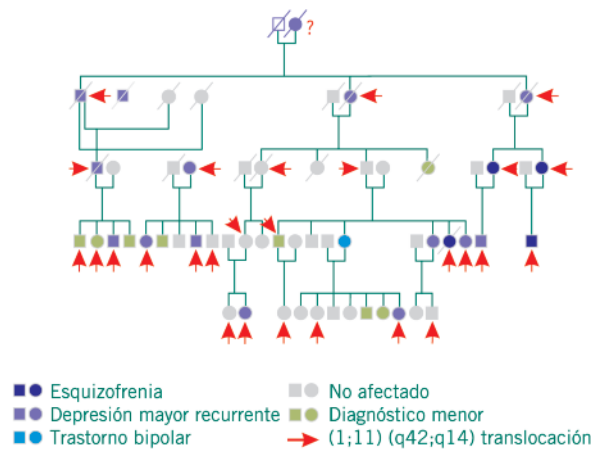
Posteriormente, el gen DISC1 (*Disrupted in Schizophrenia-1*), en estudios de evidencia genética independientes, ha comenzado a ser considerado como un importante factor de susceptibilidad para esquizofrenia, trastorno bipolar y depresión recurrente, lo que fue estudiado en poblaciones de Finlandia, Taiwan, Norteamérica, Islandia, China, Gran Bretaña y amplias poblaciones europeas, incluyendo España e Italia (ver luego).

Actualmente, son numerosos los estudios –algunos de ellos de valor epidemiológico–, que investigan tanto la función de este gen como la de la proteína que este gen codifica, y sus alteraciones. En lo que sigue, el lector encontrará referencias a algunos trabajos, más cercanos a nuestros días, que hacen foco en diversos aspectos (cognición, afectividad, proliferación hipocampal, etc.), cuya perturbación parece estar relacionada con alteraciones del gen DISC1 y la proteína que este gen codifica. Los artículos a los que se hace referencia están ordenados cronológicamente, y no en función de los aspectos estudiados. La intención de la inclusión de estas referencias es que el lector perciba que el interés sobre este gen y sus alteraciones se ha incrementado en los últimos años, y que las investigaciones se han realizado en diferentes niveles (anatómico, fisiológico, clínico, epidemiológico, etc.).

Los trabajos de Di Giorgio y colaboradores, en 2008, estudian la asociación del polimorfismo SerCys Disc1 con la formación de sustancia gris hipocampal humana y su funcionamiento durante la formación de memorias. Los autores señalan que los hallazgos de sus investigaciones avalan que el polimorfismo Ser (704) Cys Disc1 es fisiológicamente relevante. Además, esto refuerza la hipótesis de que la variación genética de DISC1 puede afectar el riesgo para esquizofrenia a través de la modificación de la estructura y función de la corteza hipocampal.

Pero también algunas perturbaciones en la afectividad podrían estar vinculadas con alteraciones de DISC1. En efecto, las investigaciones de Tomppo y colaboradores, en Finlandia (2009), dan

**FIGURA 4**



Modificado de Blackwood et al., 2001.

Modificado de Blackwood y col. 2001.

cuenta de que variantes de DISC1 afectan el nivel de anhedonia (dificultad para experimentar placer, lo que es un rasgo afectivo) en la interacción social, lo que se podría relacionar estrechamente con la esquizofrenia. Los autores proponen que DISC1 no debería ser visto como un elemento importante sólo en algunos casos clínicos, sino como un factor favorecedor de la tendencia a la psicosis en la población general.

En este sentido, el grupo de Schumacher (2009), en un estudio en grandes poblaciones europeas, señala que existen varios sitios de fractura de la translocación en el cromosoma 1 para el DISC1. De acuerdo con las investigaciones de estos autores, se trata de un gen grande que se presenta con múltiples isoformas. Identificaron un intervalo de riesgo en el intron 9 en una población centro europea, y un intervalo de riesgo en el intron 4-6 en otra muestra europea, más heterogénea, pero mucho más numerosa. En la opinión de Schumacher y col., futuras investigaciones deberían identificar otras variantes de DISC1, en ambos loci cromosómicos, lo que eventualmente podría aportar valiosa información respecto de la etiopatogenia de la esquizofrenia.

Como se señaló anteriormente, alteraciones de DISC1 estarían vinculadas con varios trastornos mentales. El grupo de Zheng, en Beijing (2011), lleva adelante una investigación que, de acuerdo con los autores, demuestra una asociación positiva de DISC1 con el autismo en una población china. Sus resultados proveen evidencia de que DISC1 podría también estar involucrado en la etiología del autismo.

Nuevamente el grupo de Tomppo, pero en 2012 y en una amplia población finlandesa, identifica, en estudios de asociación genómica amplia, 8 genes relacionados con la tendencia a la psicosis, que se vinculan predominantemente con la vía de DISC1. Esto fortalece, de acuerdo con los autores, la evidencia del rol de la red de este gen en la etiología de la enfermedad mental.

En 2013, el grupo de Costas en Santiago de Compostela, España, evaluó 5100 polimorfismos de nucleótido único (SNP) en 476 pacientes esquizofrénicos españoles. Los investigadores detectaron una sobreexpresión de DISC1 y de las proteínas con las que interactúa, lo que resultó indicativo del rol que este gen juega en el riesgo a desarrollar esquizofrenia.

Una revisión de la bibliografía nos permite, entre otros aspectos, observar una evolución de los objetivos de las investigaciones, desde las primeras, que pusieron el acento en el hallazgo de la

translocación cromosómica y el grado de afectación en la mencionada familia escocesa, hasta los más contemporáneos, que ponen el foco en la importancia de la proteína DISC1 –en interacción con otras proteínas–, para la ejecución de múltiples funciones.

**Estructura, ubicación y funciones de la proteína DISC1**

La Figura 5 (modificado de Chubb y colaboradores, 2007), ilustra la estructura propuesta para la proteína DISC1. La presencia de múltiples dominios *coiled-coil* (espiral-espiralados) es lo que permite la interacción de la proteína Disc-1 con múltiples proteínas asociadas.

Los mismos autores nos presentan, en la Figura 6 (modificado de Chubb y col. 2007), las áreas de ubicación predominante de la proteína DISC1 en el cerebro, y las implicancias funcionales de su alteración.

La Figura 6 muestra fallas en dominios conductuales y cognitivos que se han reportado asociados con variantes DISC1 en humanos y ratones, que son representativas de endofenotipos de enfermedades psiquiátricas mayores. Estas fallas parecen deberse a la amplia expresión de DISC1 en numerosas regiones cerebrales. Por su parte, la Figura 7, ilustra la ubicación subcelular de la proteína DISC1, y la relación con otras proteínas de importante función.

Respecto de la señalización por AMPc, una investigación de Millar y col. (2005), señala que PDE4B y DISC1 son compañeros (*partners*) de unión (*binding*), siendo esta asociación molecular quizás crucial en la etiología de varias enfermedades psiquiátricas, como esquizofrenia, trastorno bipolar y depresión recurrente.

La fijación de la PDE4B al DISC1 es altamente dinámica y la *up-regulation* del cAMP causa una disociación (PKA-dependiente) del PDE4B del DISC1, así como una concomitante fosforilación y activación de la PDE4B. La hipótesis es que la proteína DISC1 fija PDE4B no fosforilada de baja actividad metabólica mientras que la *up-regulation* de cAMP libera una forma de PDE4B altamente PKA-fosforilada de alta actividad metabólica. Millar especula que DISC1 actúa como andamiaje molecular, forman-

do un complejo con PDE4B en compartimientos celulares específicos, secuestrándola en forma de baja actividad hasta que se la necesita para silenciar la señalización por cAMP.

**DISC1 y migración neuronal en el hipocampo**

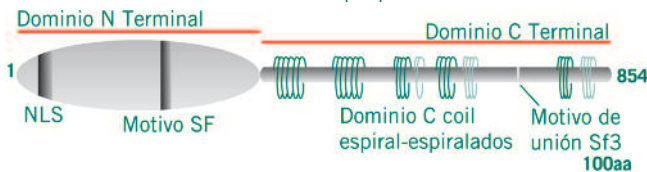
El hipocampo tiene una estructura altamente ordenada y está compuesto por diferentes capas. La migración neuronal es una parte esencial del proceso de formación de las capas porque las neuronas son, en principio, generadas cerca de los ventrículos y deben migrar para arribar a sus locaciones definitivas durante el desarrollo cerebral. Se considera que una alteración en el desarrollo cerebral subyace en la etiología de algunos trastornos psiquiátricos. Consistente con esta idea, numerosos factores de riesgo genéticos juegan roles críticos durante el desarrollo cerebral. Por ejemplo, DISC 1 (*Disrupted in Schizophrenia 1*) es un factor de riesgo genético para trastornos psiquiátricos mayores y juega varios roles durante el neurodesarrollo.

Para examinar el rol del DISC 1 en el desarrollo hipocampal, Tomita y col. (2011) suprimieron la expresión del DISC 1 en la región CA 1 del hipocampo del ratón en desarrollo utilizando tecnología de interferencia de ARN (RNAi) y un sistema de electroporación in utero. (Un electroporador permeabiliza las membranas celulares permitiendo que el ADN ingrese al interior de las células).

La técnica de transfección génica mediante vectores virales

**FIGURA 5**

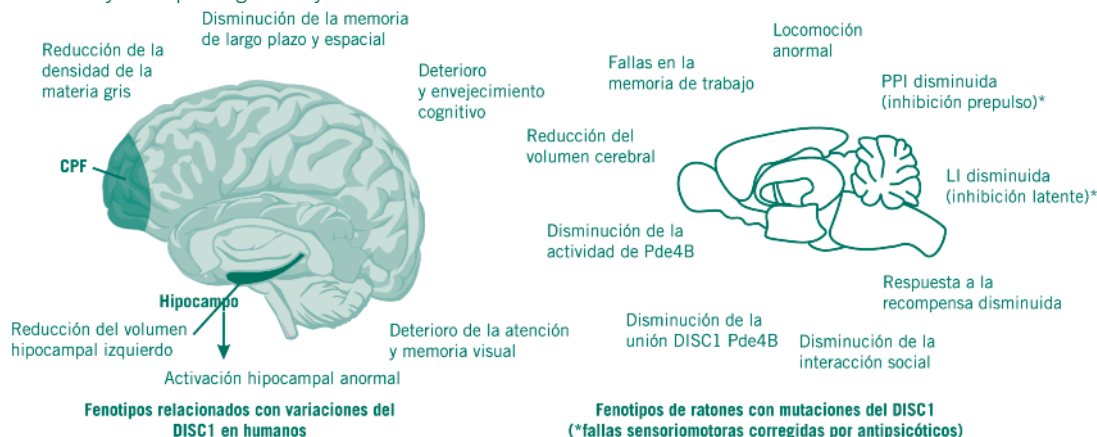
El locus DISC en las enfermedades psiquiátricas



Modificado de J E Chubb, N J Bradshaw, D C Soares, D J Porteous y J K Millar 2007.

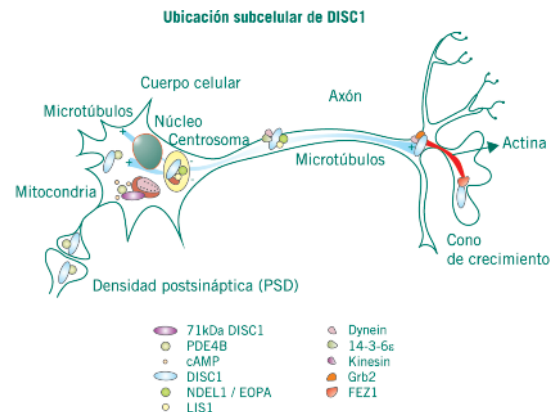
**FIGURA 6**

Expresión de DISC1 y fenotipos cognitivos y conductuales



**FIGURA 7**

Ubicación subcelular de DISC1



A nivel subcelular DISC1 se expresa en numerosas ubicaciones incluyendo el centrosoma, las mitocondrias y los conos de crecimiento neuríticos, donde se ha demostrado su interacción con varias proteínas importantes para la migración neuronal, la elongación axonal y la señalización por cAMP.

Modificado de J E Chubb, N J Bradshaw, D C Soares, D J Porteous y J K Millar 2007.

aprovecha la capacidad infectiva de los virus para introducir fragmentos de ADN de interés en células de mamíferos. Los investigadores encontraron que la supresión de DISC 1 afectó negativamente la migración de las neuronas piramidales en la región CA 1. Este efecto fue especialmente aparente cuando la mayor parte de las neuronas en las que se utilizó la técnica de transfección génica estaban atravesando la capa piramidal del hipocampo en desarrollo. La migración de las neuronas fue restaurada por la expresión de un DISC 1 de un ratón resistente a la tecnología RNAi, indicando que el defecto de la migración era causado por una supresión específica del DISC 1. En el hipocampo maduro, el defecto de migración produjo una alteración del orden y la localización de las neuronas piramidales. Estos hallazgos indican que las neuronas piramidales del área CA1 requieren DISC1 para la migración y formación de capas durante el desarrollo hipocampal (Figura 8).

### De la translocación cromosómica al interactoma

En los trabajos de más reciente publicación respecto del rol de DISC1 en diferentes trastornos psiquiátricos, el énfasis ha pasado del estudio de las alteraciones relacionadas con la translocación cromosómica y las isoformas de DISC1, a la investigación de función moduladora y de coordinación de DISC1 respecto de un grupo de proteínas. Este conjunto de interacciones, al que en la literatura de habla inglesa se hace referencia con el término *interactome* (que en los artículos de habla hispana se traduce como interactoma), es descrito en sendas investigaciones llevadas a cabo en 2011: Brandon y Sawa, y Kang y col.

La Figura 9 (modificado de Brandon y Sawa, 2011) muestra las proteínas involucradas en estas interacciones y las funciones vinculadas con estas últimas.

En efecto, como describe Korth (2012), DISC1 interactúa con proteínas de membrana, y también establece conexiones funcionales directas e indirectas. Las proteínas enumeradas en la Figura 9 conforman una selección incompleta, dado que, como señalan tanto Brandon y Sawa como Korth, DISC1 participaría también en otros pasos, cuyos mecanismos permanecen aún en parte desconocidos. Por su parte, Balu y Coyle, en su trabajo de 2011, proponen distintos mecanismos a través de los cuales DISC1 ejerce su acción sobre la:

- dinámica de las espinas corticales adultas,
- proliferación de células embrionarias y adultas,
- migración y arborización neuronal durante el desarrollo
- neurogénesis hipocampal adulta

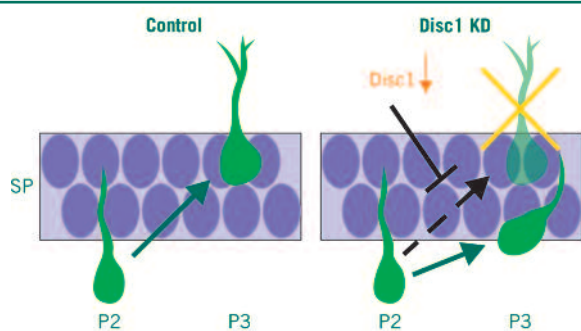
De esta manera, y de acuerdo con los autores, DISC1 ejercería su acción sobre las vías de señalización vinculadas a la fisiopatología de la esquizofrenia.

La Figura 10, A a D (modificado de Balu y Coyle 2011), ilustra respectivamente cada uno de estos aspectos.

Teniendo en cuenta lo referido hasta aquí, *Disrupted in Schizophrenia 1* (DISC1) es un factor de riesgo ampliamente aceptado para esquizofrenia y muchas otras enfermedades mentales mayores. Tradicionalmente, según señalan Yerabham y col. en un trabajo de noviembre de 2013, los investigadores, en general, han conceptualizado a DISC1 como a una proteína de andamiaje o *scaffold protein*, dada su habilidad para ligar una amplia gama de otras proteínas, incluyendo aquellas de importancia para el neurodesarrollo. En el mencionado artículo, Yerabham y col. revisaron las propiedades características compartidas entre las proteínas ya establecidas como scaffold y DISC1. Encontraron que DISC1 tiene muchas pero no todas las características de una proteína andamio, en la medida que afecta a un número considerable de vías de señalización diferentes pero relacionadas, en la mayor parte de los casos, a través de la inhibición de enzimas clave o llave (*key enzymes*). A través de la modelización molecular se puede mapear la mayoría de las porciones de C terminal de DISC 1 y así extender las estructuras helicoidales, encontrándose solo una débil similitud con estructuras conocidas. DISC 1, de acuerdo con los autores, no se ajusta completamente a la clasificación de una proteína del citoesqueleto, y parece ser un inhibidor multifacético de un amplio rango de enzimas de cascadas de señalización interrelacionadas con la homeostasis sináptica. Consecuentemente, es esperable que una disrupción de este complejo regulatorio pueda conducir a la variedad de enfermedades mentales mayores en las cuales el gen de DISC1 ha sido implicado.

Además del compromiso de las mencionadas funciones que pueden ocurrir como consecuencia de la falla en la producción de la proteína DISC1, se ha propuesto otro mecanismo por el cual DISC1 podría interferir en el normal funcionamiento neu-

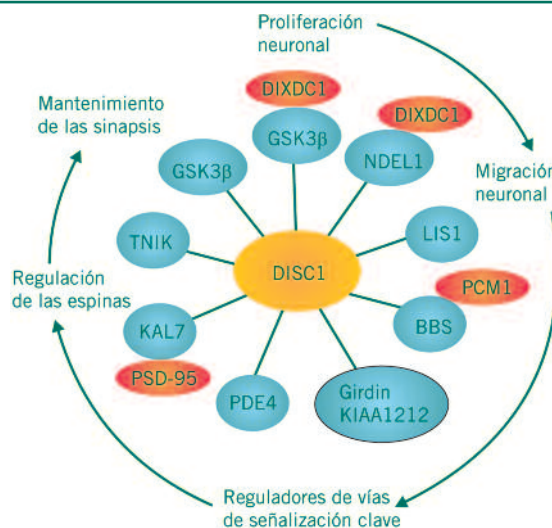
FIGURA 8



Representación esquemática del efecto del knockdown de DISC1 sobre la migración. En los cerebros control, en el estadio P2, la mayoría de las neuronas migrantes estaban aún debajo del estrato piramidal (SP). Luego, como se muestra en la figura, las neuronas piramidales migraron rápidamente y casi alcanzaron la cima del SP al día siguiente (P3). En contraste, cuando DISC1 fue suprimido, las neuronas migrantes no pudieron pasar través SP, y mostraron un defecto marcado de migración en P3.

Modificado de Tomita 2011.

FIGURA 9



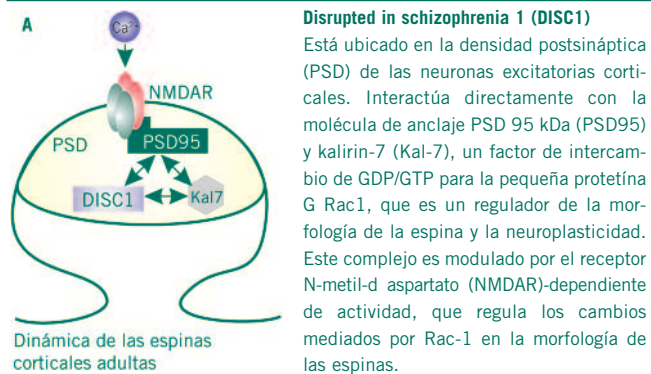
Relación de DISC1 con proteínas vinculadas a la proliferación y migración neuronal y sinaptogénesis

Modificado de Brandon Sawa 2011.

ronal. Atkin y col, en 2012, demostraron *in vitro* y en tejido cerebral humano *post mortem*, que DISC1 forma agregados insolubles, pero al mismo tiempo, señalan que se desconoce la dinámica celular de estos agregados y sus efectos sobre la función neuronal. Utilizando una combinación de bioquímica y videomicroscopía confocal en células vivas, caracterizaron las propiedades de los agregados de DISC1 y sus efectos en la función celular. Demostraron que los agregados de DISC1 son reclutados en el agregoma y degradados allí por la vía autofágica. (Se denomina agregoma a un cuerpo de inclusión citoplasmático localizado en la región perinuclear cerca del centríolo que resulta de la colección de pequeños agregados de otras partes de la célula a través de transporte activo por microtúbulos).

Atkin y col. demostraron que existe un intercambio (*compromised exchange*) de transacción entre el DISC1 en los agregomas y el pool citosólico de DISC1, y que los agregados de DISC1 grandes, que también pueden co-reclutar DISC1 soluble endógeno, presentan un tráfico alterado. Más aún, destacan los autores, que los grandes agregados de DISC1 tienen un efecto patológico en las neuronas al causar una disrupción del transporte intracelular de organelas claves como la mitocondria. Esta información, entonces, muestra que DISC1 es reclutada en agregomas con efectos negativos en la función neuronal, y sugiere un nuevo mecanismo, basado en DISC1, para explicar la patología neuronal.

**FIGURA 10**

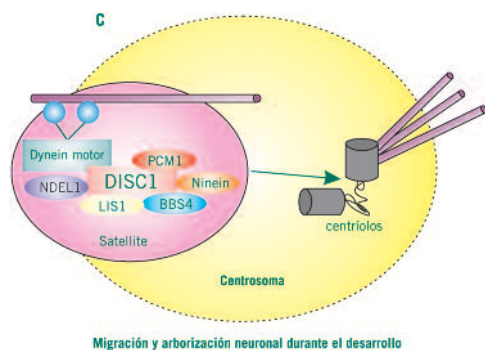


**Conclusiones**

El presente trabajo realiza un recorrido desde el hallazgo que vinculó la translocación cromosómica 1-11 con las alteraciones de la conducta en un joven halladas por Jacobs y col, y luego estudiadas en la descendencia de una numerosa familia escocesa, en las investigaciones de St. Clair y col. Subsiguientes estudios pusieron de manifiesto el peso de DISC1 como factor de vulnerabilidad para esquizofrenia y otros trastornos psiquiátricos, avanzándose en la comprensión de la estructura y las funciones de la proteína DISC1.

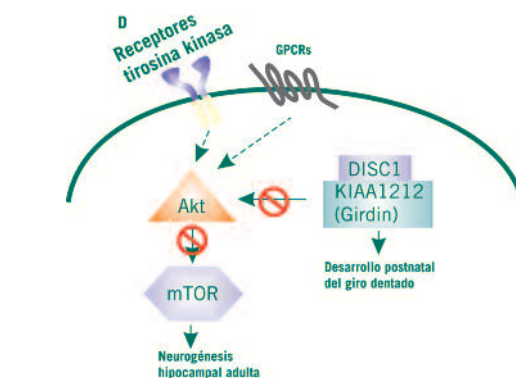
A modo de síntesis, la Figura 11 (modificado de Thomson y col., 2013), ilustra los diferentes aspectos mencionados.

En el mes de mayo de 2013, y en medio de acalorados debates entre defensores y detractores, fue lanzado el DSM 5, la más reciente edición de esta publicación de la Asociación Psiquiátrica Americana. Thomas Insel, Director del Instituto Nacional de Salud Mental de los Estados Unidos (NIMH), en su blog ("Director's blog", abril de 2013), señaló que a su parecer, la debilidad del DSM 5 radica en la falta de validación del consenso basado en las categorías de síntomas clínicos propuesto, y se expidió en el sentido de apoyar el lanzamiento del Proyecto "Criterios de Dominio de Investigación" (*Research Domain Criteria* - RDoC). El lector encontrará una más amplia explicación de este concepto en el trabajo que Bruce Cuthbert y el propio Insel publicaron en Bio Med Central, en 2013. El mencionado



**DISC1 como parte del centrosoma y del complejo proteico asociado**

DISC1 es parte del centrosoma, donde se anclan otras proteínas como el material pericentriolar 1 (PCMI), nudE-like 1 (NDEL1), lisensefalia 1 (LIS1), la proteína del síndrome de Bardet-Biedl 4, y el complejo motor en el que participa dineína. DISC1 es importante para el correcto funcionamiento de este complejo, que es crítico para la migración neuronal y el crecimiento de las neuritas.



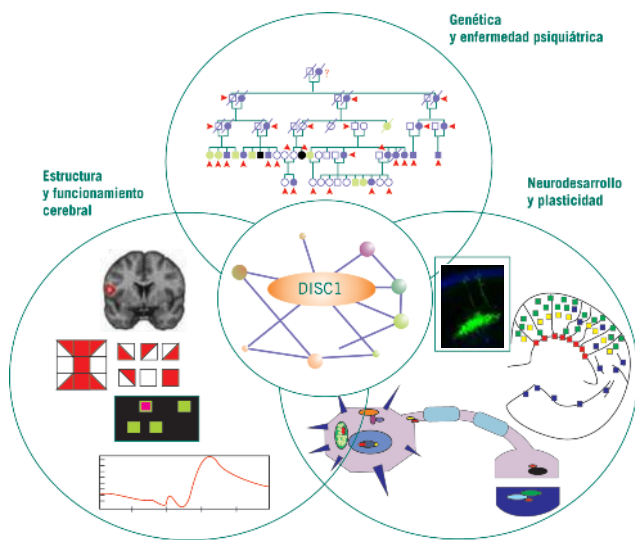
**DISC1: posicionamiento neuronal hipocampal y migración**

El hipocampo postnatal, a través de su interacción con la girdina (proteína que liga a la actina) DISC1 regula tanto el posicionamiento neuronal y la migración, como el desarrollo axonal. DISC1 controla el ritmo de la incorporación, de la arborización dendrítica y del tamaño del cuerpo de las nuevas neuronas. Realiza estas acciones a través de unirse e inhibir a la KIAA1212 (también conocida como girdina), un activador de akt. Esto lleva a una reducción de la señalización por Akt y a una activación reducida de su sustrato corriente abajo, el blanco de la rapamicina en mamíferos (mTOR).

proyecto buscar transformar el proceso diagnóstico incorporando conocimientos provenientes de la genética, la imagenología y otros niveles de información neurocientífica para configurar un nuevo sistema de clasificación, lo que a su vez, desde la perspectiva de los citados autores, podría promover el hallazgo de nuevos y mejores blancos de tratamiento. La asunción que subyace a esta concepción es que los trastornos mentales son trastornos

## FIGURA 11

### DISC 1: genética, biología y enfermedad psiquiátrica



Modificado de Thomson y col., 2013.

biológicos que involucran circuitos cerebrales que a su vez están estrechamente vinculados con dominios específicos en áreas como la cognición, las emociones o la conducta. En este sentido, el proyecto RDoC resultaría un marco abarcativo que permitiría recolectar información necesaria para proponer una nosología basada en los hallazgos de las investigaciones, y no en las categorías que sólo toman en cuenta los síntomas.

Es en este contexto que resulta de interés el trabajo de Nicholas J. Brandon y Akira Sawa, publicado en *Nature Reviews Neuroscience* (Diciembre 2011), en el que investigan la posibilidad de correlacionar las teorías sinápticas y del neurodesarrollo de la enfermedad mental a través de DISC1. Los autores señalan que recientes avances en la comprensión de la arquitectura genética subyacente a los trastornos psiquiátricos podría impactar fuertemente sobre los límites diagnósticos que son definidos en los manuales diagnósticos actuales.

El gen DISC1 (también llamado truncado, o con disrupción en esquizofrenia) fue originalmente descubierto en el punto de ruptura de una translocación cromosómica heredada, la cual segregaba con enfermedades mentales mayores. Además, muchos estudios biológicos indicaron un rol en el neurodesarrollo y en la regulación sináptica para el DISC1.

De acuerdo con lo que Brandon y Sawa plantean en el citado trabajo, y dado que se considera que DISC1 conduce a un rango de endofenotipos que pueden correlacionarse con trastornos mentales mayores, la elucidación de la biología de este gen y la proteína que él codifica, podría contribuir en la construcción de nuevas categorías diagnósticas para enfermedades mentales con una fundamentación de mayor significación biológica.

### Referencias bibliográficas

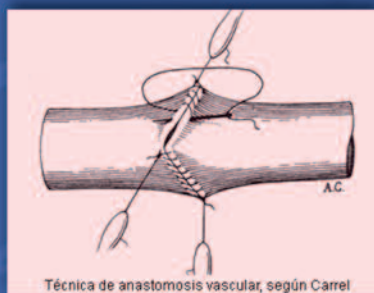
- Atkin TA, Brandon NJ, Kittler JT. Disrupted in Schizophrenia 1 forms pathological aggregates that disrupt its function in intracellular transport. *Hum Mol Genet.* 2012 May 1;21(9):2017-28. doi: 10.1093/hmg/dds018. Epub 2012 Jan 30.
- Balu DT, Coyle JT Neuroplasticity signaling pathways linked to the pathophysiology of schizophrenia. *Neurosci Biobehav Rev.* 2011 Jan;35(3):848-70. doi: 10.1016/j.neurobiorev.2010.10.005. Epub 2010 Oct 15.
- Blackwood DH, Fordyce A, Walker MT, y col.. (2001). Schizophrenia and affective disorders--cosegregation with a translocation at chromosome 1q42 that directly disrupts brain-expressed genes: clinical and P300 findings in a family. *Am. J. Hum. Genet.* 69 (2): 428-33. doi:10.1086/321969. PMC 1235314. PMID 11443544
- Brandon NJ, Millar JK, Korth C, Sive H, Singh KK, Sawa A . Understanding the role of DISC1 in psychiatric disease and during normal development. *J Neurosci.* 2009 Oct 14;29(41):12768-75. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3355-09.2009.
- Brandon N, Sawa A Discovery of the DISC1 t(1;11)(q42.1;q14.3) pedigree and the DISC1 gene. Linking neurodevelopmental and synaptic theories of mental illness through DISC1 . *Nature Reviews Neuroscience* 12, 707-722 (December 2011).
- Chubb JE, Bradshaw NJ, Soares DC, Porteous DJ, Millar JK. The DISC locus in psychiatric illness. *Mol Psychiatry.* 2008 Jan;13(1):36-64. Epub 2007 Oct 2.
- Costas J, Suárez-Rama JJ, Carrera N, Paz E, Páramo M, Agra S, Brenlla J, Ramos-Ríos R, Arrojo M. Role of DISC1 Interacting Proteins in Schizophrenia Risk from Genome-Wide Analysis of Missense SNPs. *Ann Hum Genet.* 2013 Jul 30. doi: 10.1111/ahg.12037.
- Cuthbert B N , Insel T R Toward the future of psychiatric diagnosis: the seven pillars of RDoC. *BMC Medicine* 2013, 11:126 <http://www.biomedcentral.com/1741-7015/11/126>.
- Di Giorgio A, Blasi G, Sambataro F, Rampino A, Papazacharias A, Gambi F, Romano R, Caforio G, Rizzo M, Latorre V, Popolizio T, Kolachana B, Callicott JH, Nardini M, Weinberger DR, Bertolino A. Association of the SerCys DISC1 polymorphism with human hippocampal formation gray matter and function during memory encoding. *Eur J Neurosci.* 2008 Nov;28(10):2129-36. doi: 10.1111/j.1460-9568.2008.06482.x.
- DISC1 2010: 20 Years of DISC1 Celebrated In Edinburgh. Schizophrenia Research Forum. <http://www.schizophreniaforum.org/new/detail.asp?id=1612>.
- Guelman L Cambios en la proteína reguladora de la proteína G, RGS-4, en la esquizofrenia *Psicofarmacología* 15, 2004.
- Harrison PJ, Weinberger DR. Schizophrenia genes, gene expression, and neuropathology: on the matter of their convergence. *Mol Psychiatry.* 2005 Jan;10(1):40-68.
- Insel Th "Director 's blog": <http://www.nimh.nih.gov/about/director/2013/transforming-diagnosis.shtml>.
- Jacobs P, Brunton M, Frackiewicz A, Newton M, Cook PJ, Robson E. Studies on a family with three cytogenetic markers. *Annals of Human Genetics.* Volume 33, Issue 4, pages 325-336, May 1970.
- Kang E, Burdick KE, Kim JY, Duan X, Guo JU, Sailor KA, Jung DE, Ganesan S, Choi S, Pradhan D, Lu B, Avramopoulos D, Christian K, Malhotra AK, Song H, Ming GL. Interaction between FEZ1 and DISC1 in regulation of neuronal development and risk for schizophrenia. *Neuron.* 2011 Nov 17;72(4):559-71. doi: 10.1016/j.neuron.2011.09.032.
- Korth C Aggregated proteins in schizophrenia and other chronic mental diseases: DISC1opathies. *Prion.* 2012 Apr-Jun;6(2):134-41. doi: 10.4161/pri.18989. Epub 2012 Apr 1.
- Millar JK, Pickard BS, Mackie S, James R, Christie S, Buchanan SR, Malloy MP, Chubb JE, Huston E, Baillie GS, Thomson PA, Hill EV, Brandon NJ, Rain JC, Camargo LM, Whiting PJ, Houslay MD, Blackwood DH, Muir WJ, Porteous DJ. DISC1 and PDE4B are interacting genetic factors in schizophrenia that regulate cAMP signaling. *Science.* 2005 Nov 18;310(5751):1187-91.
- Picker J The Role of Genetic and Environmental Factors in the Development of Schizophrenia - <http://www.psychiatric-times.com/schizophrenia/role-genetic-and-environmental-factors-development-chizophrenia#sthash.GQCDMzqF.dpuf> 2005
- Rapoport JL, Addington AM, Frangou S The neurodevelopmental model of schizophrenia: update. *Molecular Psychiatry* (2005) 10, 434-449.
- Sadock J, Alcott Sadock V. Schizophrenia, en Kaplan & Sadock's Concise Textbook of Clinical Psychiatry Williams & Wilkins 3rd edition 2008 pp 471-504.
- Schumacher J, Laje G, Abou Jamra R, Becker T, Mühleisen TW, Vasilescu C, Mattheisen M, Herms S, Hoffmann P, Hillmer AM, Georgi A, Herold C, Schulze TG, Propping P, Rietschel M, McMahon FJ, Nöthen MM, Cichon S. The DISC locus and schizophrenia: evidence from an association study in a central European sample and from a meta-analysis across different European populations. *Hum Mol Genet.* 2009 Jul 15;18(14):2719-27. doi: 10.1093/hmg/ddp204. Epub 2009 May 4.
- St Clair D., Blackwood D., Muir W., Walker M., Carothers A., Spowart G, Gosden C., Evans H.J Association within a family of a balanced autosomal translocation with major mental illness *The Lancet*, Volume 336, Issue 8706, Pages 13 - 16, 7 July 1990.
- Sullivan PF, Kendler KS, Neale MC. Schizophrenia as a complex trait: evidence from a meta-analysis of twin studies. *Arch Gen Psychiatry.* 2003 Dec;60(12):1187-92.
- Thomson PA, Malavasi EL, Grünwald E, Soares DC, Borkowska M, Millar JK. DISC1 genetics, biology and psychiatric illness. *Front Biol (Beijing).* 2013 Feb 1;8(1):1-31.
- Tomita K, Kubo K, Ishii K, Nakajima K Disrupted-in-Schizophrenia-1 (Disc1) is necessary for migration of the pyramidal neurons during mouse hippocampal development. *Hum Mol Genet.* 2011 Jul 15;20(14):2834-45. doi: 10.1093/hmg/ddr194. Epub 2011 May 3.
- Tomppo L, Hennah W, Miettunen J, Järvelin MR, Veijola J, Ripatti S, Lahermo P, Lichtermann D, Peltonen L, Ekelund J. Association of variants in DISC1 with psychosis-related traits in a large population cohort. *Arch Gen Psychiatry.* 2009 Feb;66(2):134-41. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2008.524.
- Tomppo L, Ekelund J, Lichtermann D, Veijola J, Järvelin MR, Hennah W. DISC1 conditioned GWAS for psychosis proneness in a large Finnish birth cohort. *PLoS One.* 2012;7(2):e30643. doi: 10.1371/journal.pone.0030643. Epub 2012 Feb 17.
- Yerabham AS, Weiergräber OH, Bradshaw NJ, Korth C Revisiting disrupted-in-schizophrenia 1 as a scaffold protein. *Biol Chem.* 2013 Nov 1;394(11):1425-37. doi: 10.1515/hsz-2013-0178.
- Zheng F, Wang L, Jia M, Yue W, Ruan Y, Lu T, Liu J, Li J, Zhang D. Evidence for association between Disrupted-in-Schizophrenia 1 (DISC1) gene polymorphisms and autism in Chinese Han population: a family-based association study. *Behav Brain Funct.* 2011 May 15;7:14. doi: 10.1186/1744-9081-7-14.
- Zieher LM Circuitos, neurotransmisores y genes de riesgo en esquizofrenia *Psicofarmacología* 8:52, 2008.

# Alexis Carrel (1873 - 1944)

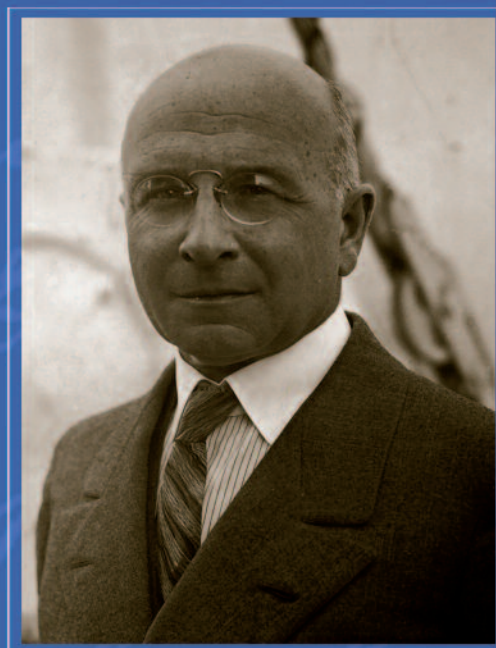
«El único cemento sólido para unir a los hombres es el amor»

*Cirujano y biólogo francés. Nació el 28 de junio en Sainte-Foy-lès-Lyon, Francia. En 1912 recibió el Premio Nobel de Fisiología o Medicina en reconocimiento a su trabajo acerca de sutura vascular, y trasplante de vasos sanguíneos y de órganos.*

Estudió medicina en las universidades de Lyon y Dijon. En 1905 se trasladó a Estados Unidos, donde trabajó en el Laboratorio Fisiológico de Hull (Chicago) y en 1906 se incorporó al Instituto Rockefeller de Investigaciones Médicas (Nueva York). Logró el trasplante de tejidos y órganos de un animal a otro y desarrolló un nuevo método de sutura de conductos sanguíneos, por lo que recibió en 1912 el premio Nobel de Fisiología y Medicina. En 1911 acometió importantes investigaciones sobre la forma de preservar la vida en medios fríos y el cultivo de tejidos vivos separados del cuerpo. Colaboró con Henry D. Dakin en el desarrollo de la solución antiséptica Carrel-Dakin para el tratamiento de heridas infectadas, preparado que se conoció más tarde con el nombre de "líquido de Dakin". En 1935 anunció la construcción, junto a Charles A. Lindbergh, de un corazón mecánico que permitía conservar vivos los órganos del cuerpo en cámaras de cristal irrigadas por una corriente artificial de sangre. Murió el 5 de noviembre de 1944 en París a consecuencia de un infarto.



Técnica de anastomosis vascular, según Carrel



**ROEMMERS**

CONCIENCIA POR LA VIDA