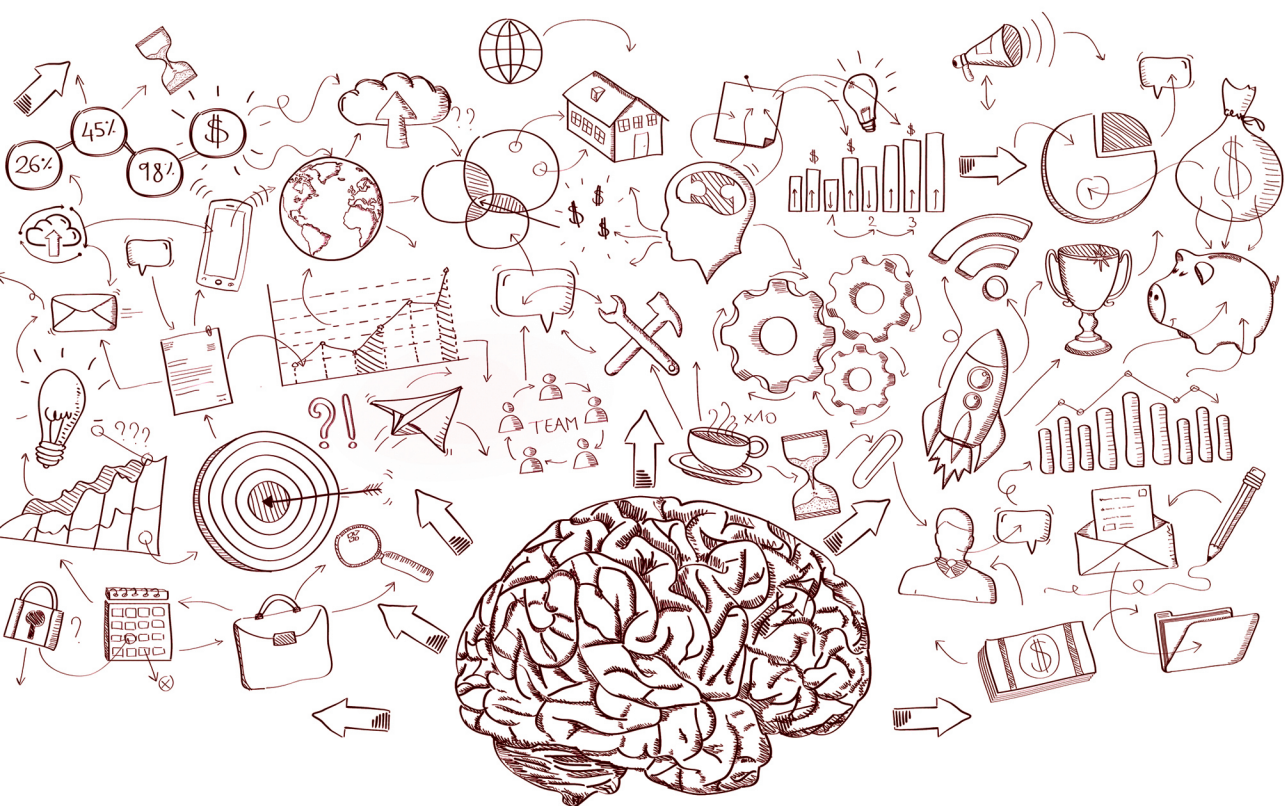


Neurociencia

De la neurona a la mente



Director Prof. Dr. Luis María Zieher / Editor Dr. Diego Cohen

Director
Prof. Dr. Luis María Zieher
Editor
Dr. Diego Cohen

Neurociencia

De la neurona a la mente



Editorial Sciens
BUENOS AIRES

Neurociencia: de la neurona a la mente / Luis María Zieher... [et al.]; dirigido por Luis María Zieher.- 1a ed.- Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Sciens, 2017.

136 p.; 24 x 17 cm.

ISBN 978-987-3973-23-9

1. Medicina. 2. Neurociencias. 3. Psicofarmacología. I. Zieher, Luis María
II. Zieher, Luis María, dir.

CDD 612.825

PRIMERA EDICIÓN
OCTUBRE DE 2017

IMPRESO EN ARGENTINA

Queda hecho el depósito
que establece la Ley 11.723

ISBN 978-987-3973-23-9

© 2017, Editorial Sciens S.R.L. ®
Av. García del Río 2585 - Piso 12 - Dto. A - CABA (C1429DEB)
Tel/Fax: (5411) 45439365
www.sciens.com.ar
info@sciens.com.ar

No se permite la reproducción parcial o total, el almacenamiento, el alquiler, la transmisión o la transformación de este libro, en cualquier forma o por cualquier medio, sea electrónico o mecánico, mediante fotocopias, digitalización u otros métodos, sin el permiso previo y escrito del editor. Su infracción está penada por las leyes 11.723 y 25.446.

Índice

Autores	11
Prólogo.....	15
Presentación de la obra	17
Capítulo 1 - Psicopatología y neurodesarrollo	19
Dra. María Cristina Brió	
Introducción	19
Neurulación del embrión	21
1) División neuronal y migración	21
Desarrollo temprano y neurogénesis	23
Conectividad neuronal	23
Formación de los giros cerebrales	24
Malformaciones del desarrollo cortical	25
Orígenes tempranos de la enfermedad mental	25
Vínculos de la epigenética con el neurodesarrollo	26
Modificaciones epigenéticas	27
Cambios epigenéticos en enfermedades neuropsiquiátricas	30
Trastornos generalizados del desarrollo	30
Esquizofrenia y trastorno bipolar	31
Trastornos psiquiátricos infantiles como anomalías de las trayectorias de los procesos del neurodesarrollo	35
¿Cómo evaluar los trastornos del neurodesarrollo?	37
Conclusiones	38
Capítulo 2 - De la neurona a la mente: niveles de acción de los psicofármacos.	
La integración sistema nervioso central cuerpo mente	43
Prof. Dr. Luis María Zieher	
Introducción	43
Niveles de acción	45
Los sistemas dinámicos no lineales y el procesamiento de información por el SNC	46
La integración mente/cuerpo	47
La lectura de la mente y el autismo	48

Bases biofísicas de la actividad mental y la conciencia reflexiva	48
El <i>binding problem</i>	49
El monismo psiconeural emergentista de Bunge	50
Natura y nurtura	50
Familiaridad no es heredabilidad	51
Niveles de acción de los psicofármacos	51
Enfoque biopsicosocial	57
La integración sistema nervioso, cuerpo y entorno	57
Conclusiones	60

Capítulo 3 - La moderna ciencia de redes y la fisiopatología de los trastornos psiquiátricos 63

Prof. Dr. Luis María Zieher

Introducción	64
Conectividad en el sistema nervioso central (SNC)	67
Hipótesis del nexus dorsal en depresión	68
La habénula en la depresión mayor	69
LSD y redes cerebrales	71
Microconectómica	72

Capítulo 4 - La conciencia moral como parte de la consciencia y su procesamiento cognitivo 75

Prof. Dr. Luis María Zieher

Neurobiología de los fenómenos morales	75
Teorías filosóficas de la consciencia moral	76
La conciencia moral y su procesamiento: integración mente-cuerpo	76
Neurobiología de la conciencia moral y su procesamiento cognitivo	77
Ejemplos prototípicos de emociones morales	77
Ética y cognición moral	78
Psicología moral	80
Bases neurales del conflicto cognitivo/emocional en el juzgamiento moral	82
Procesos neuronales involucrados en las respuestas empática y su neuromodulación	84
Trastornos de la conducta moral	86
Hipótesis de los marcadores somáticos	87
La lectura de la mente y el autismo	89

Capítulo 5 - Teoría de la mente: un paradigma para unir la brecha entre la neurona y la mente 91

Dr. Diego Cohen

Introducción y definiciones	91
ToM como propiedad emergente del procesamiento cerebral	95

Procesamiento de nivel neuronal: el sistema de neuronas en espejo y las células von economo	96
ToM y sistema de neuronas espejo	96
Propiedades individuales de las neuronas espejo	96
ToM y procesamiento celular: las neuronas de von economo (VEN)	99
Nivel de circuitos la ToM: el modelo mental basado en el procesamiento cerebral por defecto	100
ToM y procesamiento del nivel regiones cerebrales	101
Corteza paracingulada anterior bilateral (pCCA)	102
Surco temporal superior (STS)	102
Polos temporales	102
Corteza órbito frontal (OFC)	103
Áreas del lenguaje	103
Función ejecutiva y lóbulos frontales	103
Región temporal medial y núcleos de la amígdala	103
ToM y nivel de procesamiento cognitivo/afectivo	104
Pruebas de evaluación de la capacidad de procesamiento de la ToM	105
Nivel de procesamiento individual/social	107
ToM y organizaciones psicopatológicas	109
ToM y esquizofrenia	109
ToM y ASD	109
ToM en el trastorno límite de la personalidad	110
Conclusiones	111
Glosario	111
Capítulo 6 - Neurobiología de la regulación de la conducta social	115
Dra. Adriana Sánchez Toranzo	
Introducción	115
Neuropéptidos y conducta social	116
Reconocimiento e intuición emocional	116
Interacción de los individuos con otros	117
Regulación del estrés social	119
Interacción social: confianza y cooperativismo	121
Castigo	123
Neurobiología de los valores	124
Regulación de la conducta social por aprendizaje	125
Conclusiones	128

Director

Luis María Zieher

Director de la Maestría de Psiconeurofarmacología, Universidad Favaloro.

Presidente del Comité Independiente de Ética para ensayos en Farmacología clínica, FEFYM.

Autores

María Cristina Brió

Médica especialista en Psiquiatría, Psiquiatría Infantil y Pediatría.

Médica Psiquiatra Infantil CESAM N° 1 “Hugo Rosarios” CABA.

Magíster en Psiconeurofarmacología y Psiconeuroinmunoendocrinología. U. René G Favaloro.

Especialista en Estadística para Ciencias de la Salud. Facultad Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires (UBA).

Diego Cohen

Especialista en Psiquiatría (UBA).

Doctor en Medicina Facultad de Medicina (UBA).

Docente Autorizado, Facultad de Medicina (UBA).

Jefe de Servicio Interino Hospital JT Borda.

Scholar Visitor University College Londres (UK).

Adriana Sánchez Toranzo

Médica especialista en Psiquiatría.

Docente Adscripta y Jefa de Trabajos Prácticos Primera Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina. Universidad de Buenos Aires (UBA).

Consultora en Psiquiatría. Gabinete Psicopedagógico. Facultad de Medicina. Universidad de Buenos Aires (UBA).

Titular Docente Curso Superior de Médicos Psiquiatras. Facultad de Medicina. Universidad de Buenos Aires (UBA).

Prólogo

Este volumen representa el esfuerzo de un grupo de colegas nucleados alrededor de una serie de principios que hemos aprendido junto con el Prof. Luis María Zieher a lo largo de casi 30 años cuando comenzó en forma incipiente y esperanzada el Grupo Universitario de uso Racional de Psicofármacos. En aquellos años nos reuníamos los viernes en la Primera Cátedra de Farmacología de la Universidad de Buenos Aires, se trataba de un grupo con integrantes talentosos del campo de la biología, la psiquiatría, el psicoanálisis aplicado a la psiquiatría y la farmacología. Se presentaban temas y se creó una verdadera vertiente de ideas multidisciplinarias inspiradoras y estimulantes del pensamiento. Luego de un tiempo se organizaron las Jornadas de Uso Racional de Psicofármacos una vez al año durante más de 20 años. Este evento resultó un clásico para presentar ideas e investigaciones atrayendo numeroso público.

Al mismo tiempo las ideas surgidas fueron plasmándose en publicaciones que perduran hasta hoy como la revista de Psicofarmacología, casi única de la especialidad en Argentina y con más de 20 años de circulación, aún hoy vigente.

Aprendimos junto con el Prof. Zieher el valor de la discusión y el debate de ideas en torno a un gran tema todavía no resuelto acerca de la interacción gen/ambiente, natura/nutritura o mente/cuerpo (Bunge, 1988). Muchos de nosotros nos nutrimos de sus ideas y explicaciones al igual que de su generosa capacidad para compartir conocimientos (Cohen, 2005).

Luego de todos estos años, junto con el Prof. Zieher y el responsable de la Editorial Sciens me propusieron para coordinar el presente volumen que representa mediante una serie de artículos los avances más recientes en la neurociencia para, al decir de Bunge, aprehender uno de los desafíos más intrigantes de la neurociencia contemporánea: cuáles son los procesos que permiten unir la brecha entre la neurona y los estados/procesos mentales. Tal vez este desafío no tenga respuesta aún y se encuentre en un área difusa entre la religión, el alma y la ciencia (Solms et al., 2005). Con este volumen intentamos ir develándolo desde el campo de la neurociencia. Existen dos grandes áreas del conocimiento para ir acortando la brecha, los aportes “duros” de la neurociencia y los aportes de las ciencias del campo psicosocial, las cuales presentan al psicoanálisis y las terapias cognitivas como principales actores. Solo basta recordar aquí los orígenes del psicoanálisis en la neurociencia, sabemos de los sólidos conocimientos neurocientíficos de Freud, primero médico, luego neurólogo se formó junto a los mejores profesores que tenía Viena, en neurofisiología nada menos que con Ernest Brücke (tanta admiración tenía por él que se comenta que llamó a uno de sus hijos Ernest en honor al profesor) en neuroanatomía y pro-

bablemente psiquiatría junto con Maynert y Charcot, ideas que luego plasmó en el tan resistido trabajo de Freud (1895), “Proyecto de una psicología para neurólogos”.

Nuestro aporte para relacionar el campo del cerebro y de la mente se encuentran en este primer volumen repartido en seis capítulos, que en apariencia se ocupan de temas específicos, pero considerados fundamentales para alejarnos solo un poco de la religión y la filosofía.

El volumen comienza con el capítulo de la Dra. Cristina Brío acerca de los procesos centrales que determinan el neurodesarrollo tanto normal como patológico con la lente puesta en el estudio de estos procesos, con la finalidad de encontrar tratamientos más efectivos para trastornos severos como el autismo y la esquizofrenia. En los siguientes tres capítulos el Prof. Zieher se enfoca en el procesamiento sistémico de la “información” en niveles interrelacionados de procesos ascendentes y descendentes que representa el intento más claro y moderno para comprender cómo surge la mente desde el origen subcelular hasta las células, integración de circuitos (conectoma), procesos neurofisiológicos, culminando en el nivel psicosocial, aquello que somos como personas con nuestros pensamientos, emociones y conductas éticas/morales, es decir, el campo “subjetivo” de aquellos que proviene de un campo objetivo medible o visualizable, por ejemplo, mediante modernas técnicas imagenológicas.

En el siguiente capítulo, el Dr. Diego Cohen escribe acerca de un área en continua expansión, la Teoría de la mente como otro posible camino para unir la brecha antes mencionada, se exponen las áreas cerebrales responsables de estos procesos y la emergencia de estados mentales, fundamentalmente emociones y pensamientos acerca de uno mismo y los demás. Finalmente, la Dra. Adriana Sanchez Toranzo nos ilustra con el estudio de aquellas conductas que permitió la evolución de nuestra especie a partir de la formación de relaciones afectivas sobre la base del procesamiento molecular de dos neurohormonas, oxitocina y vasopresina y sus respectivos blancos farmacológicos, nos introduce en los procesos que determinan la regulación de las relaciones psicosociales que compartimos con otras especies.

Esperamos que este volumen sea de utilidad para inspirar más ideas así como los autores han sido inspirados y estimulados por la incansable dedicación docente del Prof. Luis María Zieher.

Dr. Diego Cohen
Buenos Aires, octubre de 2017

Bibliografía

- Bunge, M. El problema mente-cerebro. 2da edición. Madrid: Tecnos; 1988.
- Cohen, DE. Interacción cerebro-mente en el trastorno límite y antisocial de la personalidad. *Psicofarmacología* 2005; 33: 21-25.
- Freud S. [1895] Proyecto de una psicología para neurólogos. 1era. Ed. Madrid (España): Biblioteca nueva; 1996. pp 209-242.
- Solms M, Turnbull O. el cerebro y el mundo interior 1era. ed. México: Fondo de cultura económica; 2005.
- Solms M. Before and after Freud's project. En: Bilder RM, LeFever, F. editors. Neuroscience of the mind on the centennial of Freud's project for a scientific psychology. *Annals of the New York academy of sciences* 1998; 843: 1-11.

Presentación de la obra

Capítulo 1 - Psicopatología y neurodesarrollo

Dra. María Cristina Brío

En este capítulo se describen los procesos que llevan a la conformación de la estructura cerebral, desde el desarrollo intrauterino, pasando por la infancia hasta la adolescencia. Se describen los procesos de neurogénesis, migración neuronal y conformación de la morfología cerebral, tanto de la sustancia gris como la de la neuroglia, sobre la base de un modelo de interacción gen-ambiente (natura-nurtura) y de mecanismos epigenéticos. Se relaciona el desarrollo normal con patologías neuropsiquiátricas como trastornos generalizados del desarrollo en la infancia, esquizofrenia y trastorno bipolar en adultos. La autora propone pruebas de monitoreo para evaluar o prevenir el desarrollo de estos trastornos.

Capítulo 2 - De la neurona a la mente: niveles de acción de los psicofármacos la integración sistema nervioso central - cuerpo – mente

Prof. Dr. Luis María Zieher

En este capítulo se propone comprender la acción de los psicofármacos desde el nivel molecular de procesamiento hacia la respuesta final expresada como modificaciones en la conducta, las emociones y los procesos cognitivos. Se subraya el avance de la psicofarmacología desde el descubrimiento casual de psicofármacos a partir de antihistamínicos y drogas tuberculostáticas (neurolepticos y antidepresivos respectivamente) hacia modernas drogas obtenidas por diseños. Se enfatiza la importancia de comprender los niveles de procesamiento en el SNC desde el nivel subcelular hasta el nivel cerebral proponiendo un mecanismo para la acción de las drogas y de las terapias psicológicas. Se considera la neuroplasticidad, la rigidez, el grado de orden y caos de los sistemas cerebrales y como estos mecanismos intervienen en la patología y los mecanismos de resiliencia.

Capítulo 3 - La moderna ciencia de redes y la fisiopatología de los trastornos psiquiátricos

Prof. Dr. Luis María Zieher

En este capítulo se describe la organización general de las conexiones neuronales totales, concepto conocido como conectoma. Se parte de la base del SNC como un sistema altamente complejo de orden no lineal que procesa información tanto sensorial como cognitiva, emocional y ejecutiva. Se estudia la conexión cerebral en base a circuitos de diferente longitud, configuración y grado de complejidad de sus conexiones, estas propiedades permiten determinar la eficacia del procesamiento cerebral. Se ejemplifica con dos estados psicopatológicos: las depresiones y el abuso de drogas (LSD).

Capítulo 4 - La conciencia moral como parte de la consciencia y su procesamiento cognitivo

Prof. Dr. Luis María Zieher

En este capítulo se exponen las teorías filosóficas de la consciencia moral, el procesamiento cerebral que se correlaciona con la conciencia moral y la respectiva relación con el estudio de la mente derivada de la relación mente/cerebro. La conciencia moral se relacio-

na con el procesamiento de las emociones y de procesos reflexivos basados en la conciencia de percatación y de conocimiento de uno mismo (*consciousness*). Se estudian los procesamiento *top-down* y *bottom-up* (procesamiento cerebrales descendientes y ascendientes) que permiten sustentar las bases biológicas de la conciencia moral.

Capítulo 5 - Teoría de la mente: un paradigma para unir la brecha entre la neurona y la mente

Dr. Diego Cohen

La teoría de la mente (ToM) representa un modelo heurístico que permite comprender los estados mentales en uno mismo (*self*) y los otros en términos de pensamientos, deseos, emociones, fantasías, etc. En este capítulo se explora el concepto de ToM, sobre la base del procesamiento cerebral en conjunto de ciertas áreas cerebrales tanto cortical como subcorticales, los sistemas neuronales involucrados, las pruebas que permiten evaluar la capacidad ToM junto con la aplicación de estos conceptos en trastornos del neurodesarrollo como la esquizofrenia, los desórdenes del espectro autista y el trastorno límite de la personalidad.

Capítulo 6 - Neurobiología de la regulación de la conducta social

Dra. Adriana Sánchez Toranzo

En este capítulo se estudian los procesos neurobiológicos y moleculares que conducen a relaciones de reciprocidad entre los miembros de nuestra especie y en ciertos mamíferos. Se estudia el rol de dos neurohormonas, la oxitocina y la vasopresina en la regulación de las interacciones sociales y la importancia para la evolución y preservación de la especie y los mecanismos implicados en el castigo de aquellos que no logran conductas de cooperación o intentan transgredirlas para beneficios propios.

Psicopatología y neurodesarrollo

Dra. María Cristina Brió

Resumen

La creciente comprensión del desarrollo temprano del sistema nervioso central (SNC), como también de los factores de riesgo intrínsecos y ambientales facilita la elaboración de estrategias de prevención e intervención más efectivas.

Un modelo integrado sobre el riesgo a desarrollar enfermedades sugiere que la adaptación del feto a un ambiente uterino deletéreo conduce a cambios tempranos en la estructura y la función cerebral.

Esculpir la morfología cerebral es un proceso interactivo entre la genética, la función cerebral y el ambiente. La neurogénesis, la diferenciación neuronal, la migración, la apoptosis, la sinaptogénesis, la mielinización y la poda sináptica son críticos para la organización y funcionamiento cerebral.

Por otro lado, la calidad de la interacción con las personas significativas del entorno del niño permiten la regulación del estrés y el funcionamiento adecuado del eje HPA.

El objetivo de este trabajo es recorrer los diferentes estadios del desarrollo del SNC, describiendo patologías tanto neurológicas como psiquiátricas de inicio en los primeros meses o años de la vida.

Palabras clave

Desarrollo emocional y social - Epigenética - Infancia - Trastornos mentales - Trastornos del neurodesarrollo - Embarazo.

Introducción

El neurodesarrollo es un proceso complejo que involucra una imbricada y precisa secuencia genética, ambiental y bioquímica.

Los avances en el estudio del desarrollo

cerebral en las últimas décadas aportan conocimientos sobre los mecanismos moleculares de la maduración neural y la fisiología de múltiples formas de trastornos neuropsiquiátricos.

El tubo neural, el origen de todo el sistema

nervioso central (SNC), se forma en las primeras 3-4 semanas de gestación. Es seguida por una proliferación y migración celular, expansión cerebral en tamaño y formación de los giros.

La neurogénesis y la arquitectura general del cerebro está completa en el momento del nacimiento mientras que la maduración de las células gliales (astrocitos y oligodendrocitos), la sinaptogénesis, la poda sináptica y la mielinización ocurren en la etapa posnatal.

Una adecuada neurogénesis, (la cual antecede a la gliogénesis) y el cambio a la etapa de gliogénesis son críticas para la formación de los circuitos neurales y el adecuado funcionamiento cerebral. Una falla en cualquiera de los mecanismos puede llevar a una desorganización y probablemente a una disfunción del SNC. (Jiang et al., 2016).

Desde un punto de vista biológico, se observan tres fases en el neurodesarrollo temprano.

a) División y migración neuronal: ocurre en la primera mitad de la gestación y se caracteriza por la creación de neuronas nuevas a una tasa de más de 250 mil neuronas por minuto y su migración hacia la superficie externa del cerebro.

b) Conectividad neuronal: ocurre desde la mitad de la gestación hasta los 2 años de edad posnatal. Al mismo tiempo, la mielinización alcanza su pico e induce a un crecimiento extremo de la sustancia blanca. El cerebro cambia frecuentemente el nivel de conectividad a lo largo de la vida debido a influencias ambientales.

c) Sinaptogénesis y poda sináptica: ocurre a lo largo de la vida. Está asociada a una formación de pocas conexiones y principal-

mente con la poda sináptica. A través de esta fase la corteza permanece plástica (Budday S, Steinmann P, Kuhl E, 2015).

Un gran número de señales intracelulares interactúan con el microambiente extracelular con una temporalidad y espacialidad determinada en el neurodesarrollo. Estas señales inducen la expresión de genes involucrados en la diferenciación, maduración, migración y supervivencia de las células. Además, el silenciamiento de los genes responsables del mantenimiento de las *stem cells* en un estado pluripotente son importantes características del neurodesarrollo. Las *stem cells* son capaces de proliferar y autorenovarse y aumentar todas las líneas celulares del sistema nervioso central (SNC).

Después de que el desarrollo es completado, estas están aún presentes en 2 nichos: la zona subventricular de los ventrículos laterales y la zona subgranular, la cual es parte del giro dentado del hipocampo.

Las alteraciones epigenéticas juegan un papel central en el mantenimiento de la multipotencialidad de las *stem cells* como para el proceso de diferenciación.

El objetivo de este trabajo es describir la neurogénesis; la migración neuronal; la conectividad neural; la sinaptogénesis y la poda dendrítica, que involucra etapas tempranas del neurodesarrollo hasta el desarrollo posnatal del SNC y su vinculación con los mecanismos epigenéticos que estarían en la base de algunos de los trastornos neuropsiquiátricos más graves.

Posteriormente describir las herramientas de evaluación de los trastornos del neurodesarrollo.

Neurulación del embrión

1) División neuronal y migración

El desarrollo del cerebro humano comienza con la neurulación del ectodermo embrionario y tarda 20-25 años en finalizar (Figura 1).

Al comienzo, el tubo neural está formado por neuroepitelio. Durante el desarrollo de la corteza, las células neuroepiteliales se extienden a través de toda la pared cortical. En humanos el tubo neural se cierra en el día 30 embrionario, durante la quinta semana de gestación (Herculano-Houzel, 2009).

Un sistema ventricular primitivo comienza a formarse. El cierre del tubo neural produce un aumento de la presión del fluido intraventricular, lo que marca el aumento rápido del cerebro.

Actualmente se le atribuye a la presión intracraneal un importante papel en la regulación del desarrollo normal del cerebro. En la ausencia de presión, el volumen de las cavidades se ensancha menos rápi-

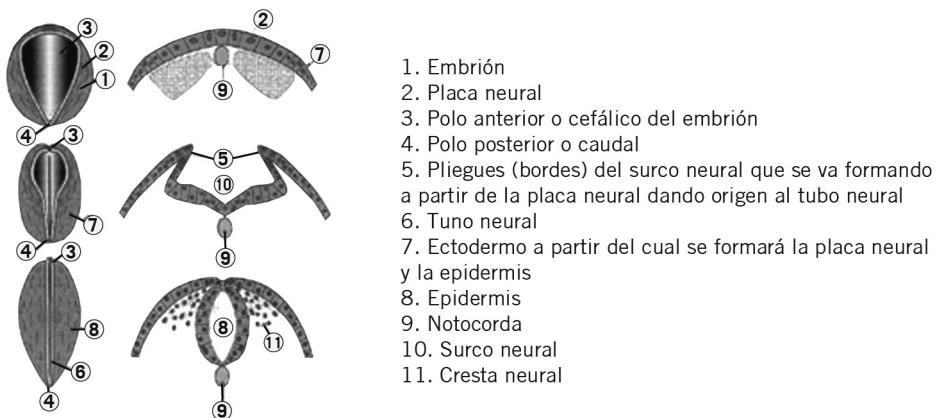
damente y el tejido cerebral crece a una tasa reducida y permanece desorganizado. Además de la regulación mecánica el fluido cerebroespinal provee una regulación bioquímica a través de señales extracelulares difusibles, modulando la división celular de las células progenitoras durante el desarrollo y la enfermedad (Lehtinen et al., 2011).

Entre la cuarta y quinta semana, el neurodesarrollo se caracteriza por la migración celular, un proceso oscilante durante el cual la célula neuroepitelial se divide simétricamente en el margen del ventrículo. Esta temprana proliferación incrementa exponencialmente el número de las células progenitoras y, por ende, resulta en un aumento de la superficie del área y del espesor de la zona ventricular.

En esta etapa, también se hace visible la primera capa primitiva de las células menígeas. Estas también desempeñan un papel de centro de señalización entre la corteza y el cráneo para controlar la proliferación y la migración de progenitores neurales y neuronas (Siegenthaler, 2011).

Figura 1

Desarrollo neuronal embrionario



Alrededor de la semana 5, las células progenitoras en la zona ventricular, las células de la glía radial, comienzan a dividirse en forma asimétrica. Durante la división asimétrica, una célula hija permanece en la zona ventricular como una célula glial radial, la otra se transforma en una neurona posmitótica o en una célula progenitora intermedia.

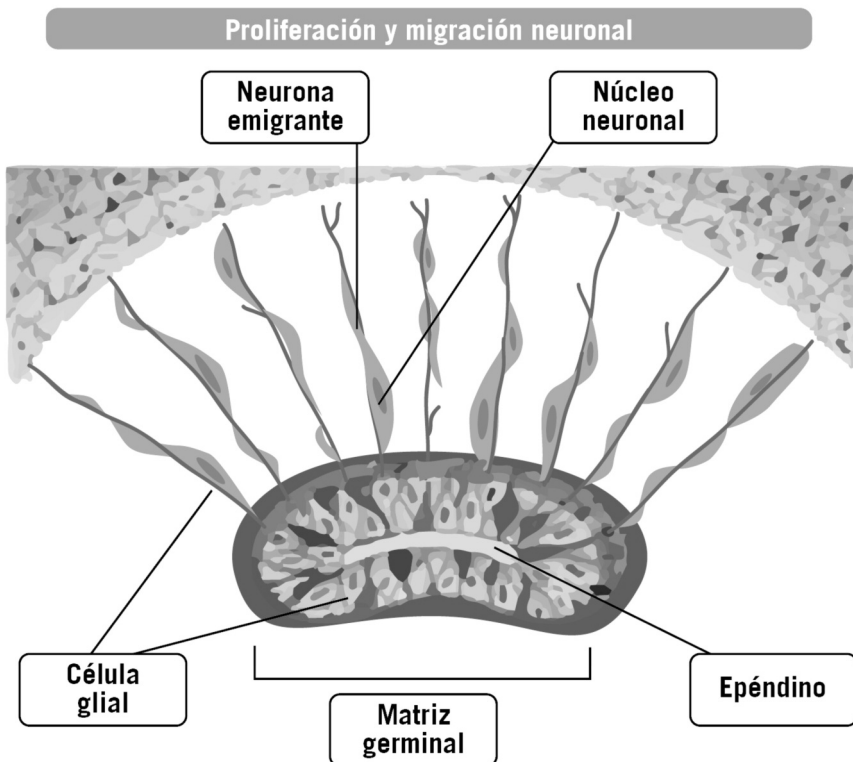
Las células de la glía radial y los progenitores intermedios se pueden subdividir en dos subpoblaciones: la basal y la apical. Las células apicales de la glía radial y progenitoras intermedias apicales forman fibras bipolares radiales entre la superficie

apical y basal y residen en la zona ventricular. Por otro lado, las células progenitoras basales y las de la glía basal forman una fibra unipolar basal. La acumulación de células basales progenitoras crean un nuevo compartimento: la zona subventricular.

Las zonas ventricular y subventricular forman una zona activa de proliferación y son el sitio de origen de las células piramidales. Las células piramidales migran a través de la glía radial para formar las seis capas características de la estructura cortical (Raybaud et al., 2013).

Figura 2

Proliferación y migración neuronal



Desarrollo temprano y neurogénesis

El desarrollo temprano está caracterizado por la migración celular, un proceso oscilatorio durante el cual las células neuroepiteliales se dividen simétricamente en el margen del ventrículo y presenta 4 fases (Figura 2).

Las neuronas recién nacidas son referidas como interneuronas y viajan tangencialmente en zonas marginales e intermedias. La neurogénesis comienza cuando la célula progenitora cambia de división celular simétrica a asimétrica. Las células progenitoras apicales en la zona ventricular y las células progenitoras basales en la zona subventricular se convierten en la fuente de neuronas piramidales más importantes.

Conectividad neuronal

Durante la segunda mitad de la gestación, los axones extienden sus ramas a

numerosos blancos corticales y subcorticales. Las fuerzas mecánicas durante esta fase de elongación axonal permitió el desarrollo de la hipótesis, aún controversial, de la morfogénesis de la superficie cerebral a través de la tensión axonal y el cableado compacto (Jiang X, 2016).

La más prominente estructura de conexión en el cerebro humano es el cuerpo calloso, con el que se conectan ambos hemisferios. Esta estructura comienza a diferenciarse en la semana 8 y los axones aparecen alrededor de la semana 12 y la morfología adulta alrededor de la semana 20.

La agenesia del cuerpo calloso es un trastorno congénito y poco frecuente que se asocia con una importante discapacidad intelectual.

En la corteza, la formación de conexiones sigue un gradiente radial de proliferación de adentro hacia fuera.

El papel de los astrocitos, un tipo de

Tabla 1

Evolución de la conectividad

	Semana	
Capa 6	Inicialmente	Extiende ramificaciones hacia sustancia gris basal.
Capa 5	Semana 17	Forma conexiones con la cápsula interna, tallo cerebral y médula.
Capa 4	Semana 22-27	Recibe conexiones tálamo corticales.
Capa 3 y 2	Semana 28-32	Forman fibras de asociación intrahemisféricas e interhemisféricas córtico –corticales y comisurales.
	Semana 32-42	Desarrollo de conexiones cortas horizontales en la sustancia gris y sustancia blanca subcortical.

célula glial, está vinculado con la transmisión sináptica y procesamiento de la información. Guían la migración de los axones y neuronas y tienen contacto extenso con los vasos sanguíneos. Estas células se desarrollan en la segunda mitad de la gestación, cuando las células de la glía radial pasan de generar solo neuronas a generar astrocitos.

La generación y expansión de los astrocitos se completa en la vida posnatal.

Por otro lado, los oligodendrocitos son un tipo de células neurogliales que proveen soporte estructural y forman mielina.

La mielinización ocurre tempranamente durante la diferenciación. Los oligodendrocitos y sus vainas son más susceptibles a ser dañados que otro tipo celular en el cerebro.

Las células microgliales contribuyen con la proliferación y diferenciación y remodelan sinapsis.

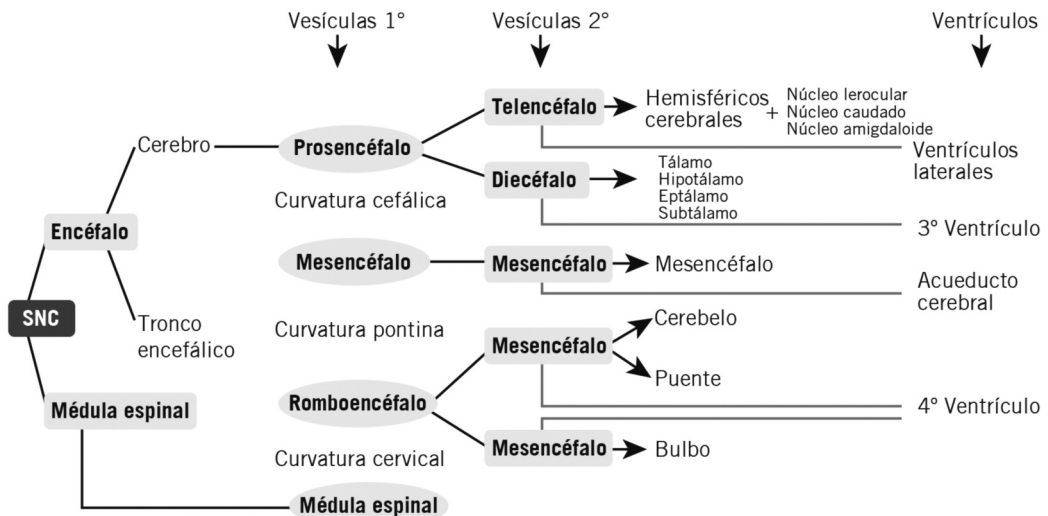
La sinaptogénesis comienza en la semana 27 prenatal y se desarrolla principalmente en la vida posnatal. Este proceso consta de 3 fases: 1) sinapsis inmaduras formadas entre axones y dendritas, 2) luego de madurar estas sinapsis se convierten de silentes en activas, 3) el número es reducido para hacer más eficientes las conexiones neurales en un circuito determinado. En humanos, la poda sináptica, comienza cerca del nacimiento y se completa en el momento de la maduración sexual (Tabla 1).

Formación de los giros cerebrales

Comienza alrededor de la semana 23. La expansión de la corteza es un regulador de la formación del plegamiento cerebral. Varios procesos cerebrales se correlacionan con la girificación: la división celular en la

Figura 3

Evolución de las vesículas primarias durante el desarrollo del SNC



Tomado de Pediatric Neuroimaging. Fifth Edition. AJ Barcovich, Charles Raybaud. 2012.

zona subventricular es más intensa en regiones más plegadas.

Durante el desarrollo cerebral normal, la apoptosis, ocurre en las zonas en las que se desarrollan los pliegues, mientras que la migración tardía de neuronas superficiales es más prominente en la parte superior del giro.

Malformaciones del desarrollo cortical

1) Malformaciones secundaria a proliferación neuronal y glial o apoptosis

a) Disminución de la proliferación o incremento de la apoptosis: microcefalias

Microcefalia con corteza normal o adelgazada

Microcefalia extrema con corteza engrosada

Microcefalia con polimicrogiria extensa

b) Macrocefalias

c) Proliferación anormal de tipos celulares

No neoplásicas: hamartomas corticales de la esclerosis tuberosa, displasia cortical focal tipo II, hemimegalencefalia.

Neoplásicas: tumor disembrioplásico, ganglioglioma, gangliocitoma.

2) Malformaciones debido a trastornos de la migración celular

a) Lissencefalia / espectro de la heterotopia subcortical en banda

b) Complejo *cobblestone*: anomalías de la membrana pial, síndromes de distrofias musculares congénitas

c) Heterotopias

3) Malformaciones secundarias a organización cortical anormal incluida migración neuronal tardía.

a) Polimicrogiria y esquizencefalia

b) Displasia focal cortical tipo I y III

c) Microdisgenesias

4) Malformaciones del desarrollo cortical no especificadas

a) Malformaciones secundarias a errores congénitos del metabolismo.

5) Malformaciones no clasificadas

a) Displasia sublobar

Orígenes tempranos de la enfermedad mental

Es conocido que las experiencias tempranas en la vida tienen potencial de esculpir la morfología y funcionalidad cerebral. Este es un proceso interactivo entre la programación genética, la función celular y el ambiente. La cualidad de la interacción emocional y el contexto de apego le dan forma al desarrollo temprano.

El desarrollo infantil es un período de rápida organización neurológica. La adversidad y el trauma son considerados como factores de riesgo que pueden incrementar la vulnerabilidad a padecer trastornos mentales futuros.

El concepto de neuro-vulnerabilidad a los trastornos mentales se enfoca en la interacción de riesgos en varios niveles (genéticos, epigenéticos, en el útero, perinatales y en la experiencia) y puede ayudar a establecer los orígenes de la enfermedad mental, su edad de presentación o emergencia de síntomas (Newman et al., 2016).

Un ejemplo de la importancia del ambiente se expresa en un trabajo que Luby et al. (2016) llevaron adelante. Se trata de un estudio prospectivo, longitudinal, que examinó la relación entre el soporte materno en niños en edad preescolar y escolar y el volumen del hipocampo usando resonancia magnética cerebral (RMN) en 3 puntos en el tiempo. Se evaluaba el soporte materno en situaciones de estrés leve, lo que reproduce las condiciones por las que atraviesan los niños en su vida cotidiana.

Los resultados mostraron solo una asociación significativa en edades muy tempranas, lo que muestra un periodo sensible para las trayectorias de crecimiento del hipocampo.

Las influencias maternas sobre el desarrollo fenotípico ocurren en una gran variedad de seres vivos. El cuidado materno puede interpretarse como un *buffer* que neutraliza las situaciones de estrés, moderando el impacto de la adversidad o se puede entender como una forma de enriquecimiento ambiental que conduce a regular la expresión de factores neurotróficos (BDNF) que regulan la sinaptogénesis (Luby et al., 2016. Meaney, 2016).

Estudios sobre la ontogenia del miedo proveen un ejemplo de la regulación materna sobre las trayectorias del desarrollo. Ratas privadas de cuidado maternal muestran miedo en forma precoz mediado por un desarrollo acelerado de la amígdala. Este efecto se encuentra vinculado con los glucocorticoides.

Por otro lado, estudios recientes han puesto su foco de interés en la relación de marcadores inflamatorios en el neurodesarrollo infantil. El papel de las citokinas IL-6, IL-1 β , IL-4 y del cortisol fueron evaluadas en un estudio realizado por Voltas et al. (2017), a los 6 y 12 meses de edad de 51 niños nacidos a término. Los resultados mostraron que un nivel alto de IL-6 a los 6 años de edad permitía predecir posteriores trastornos como ansiedad-depresión y trastornos atencionales cuando se evaluaban a los 12 meses de edad y conducta agresiva cuando se los evaluaba a los 30 meses de edad. En contraste, niveles altos de IL-1 β medidos a los 6 meses de edad se relacionaron con habilidades motrices pobres en el futuro (Voltas, 2017).

Vínculos de la epigenética con el neurodesarrollo

Esta reciente área de desarrollo se refiere a las modificaciones en la expresión genética que resultan en cambios heredables y que son independientes de los cambios de la secuencia genética. Esto incluye la metilación del ADN, las modificaciones de las histonas y más recientemente a la interferencia del ácido ribonucleico mensajero (ARNm), especialmente a través de los microARN (miARN).

Históricamente se la pensó con un papel preponderante en el desarrollo y la diferenciación celular. Esto conducía a células idénticas a evolucionar en fenotipos diferentes basadas en la programación epigenética.

En 1946, Waddington introdujo el término epigenética para vincular el fenotipo con el genotipo durante el desarrollo. La noción de heredabilidad se relacionó con las marcas producidas por la metilación del ADN (Keverne, 2015).

Es importante, en este contexto, hablar de heredabilidad intergeneracional. Ejemplos de la última incluyen exposición *in utero* a problemas nutricionales, estrés o tóxicos que actúan sobre el embrión en desarrollo y su línea germinal.

Cuando se consideran los efectos intergeneracionales es importante tener en cuenta qué padre fue expuesto. Cualquier evento dañino *in utero* es probable que afecte la siguiente generación de hombres y mujeres. También estos eventos pueden afectar la tercera generación de la descendencia de la mujer, ya que la línea germinal se desarrolla en el útero, donde la línea celular germinal primordial es desmetilada y remetilada. Estas marcas es probable que permanezcan en el huevo, a diferencia del espermatozoide, donde son borradas después de la fertiliza-

ción (véase también en el capítulo de Teoría de la mente el concepto de transmisión intergeneracional del trauma).

En ausencia de estresores o toxinas en el útero, la reprogramación desmetilación-remetilación provee una barrera que evita la herencia transgeneracional.

Durante el desarrollo, la metilación del ADN permite elaborar una barrera epigenética que guía y restringe la diferenciación, reprime elementos transponibles que amenazan la estabilidad del genoma, coordina la expresión de los *imprinted genes* (genes silenciados a través de la metilación del ADN), dependiendo al origen paterno o materno. La evolución y la herencia de estos mecanismos epigenéticos provee una multitud de fenotipos de células y tejidos de un simple huevo fertilizado.

Para resetear el epigenoma para totipotencialidad las células germinales primordiales son sometidas a una amplia demetilación (Keverne, 2015).

El reconocimiento del papel de la epigenética comenzó con la oncología, pero actualmente se extendió a otras disciplinas como el neurodesarrollo y las enfermedades neurodegenerativas (Tabla 2).

El síndrome de Rett, en el que una mutación simple conduce a una desregulación epigenética, está asociado con la alteración de la proteína MeCP2 (*MetilCpG binding protein*), la que se une al ADN metilado. También se observan mecanismos epigenéticos trastocados en la enfermedad de Alzheimer, Parkinson, Huntington, depresión, ansiedad, ESQ, esclerosis múltiple, epilepsia, y esclerosis lateral amiotrófica (Ver tablas 2 y 3).

Actualmente, se sabe que las modificaciones que ocurren a través de la regulación epigenética son reversibles y pueden ser manipuladas por el ambiente y por terapéu-

ticas farmacológicas.

Si bien en el tratamiento del cáncer el uso de drogas que afectan los mecanismos epigenéticos es sostenido por argumentos válidos, esto es más difícil de demostrar en células postmitóticas como las neuronas. Por otro lado, hay evidencia creciente que sugiere que neuronas adultas responden a señales ambientales variadas a través de cambios en la metilación del ADN y de la acetilación de las histonas. Estos mecanismos son importantes para la formación de memoria y para los aprendizajes y actúan mediante la modulación de los genes que intervienen en la plasticidad sináptica, como por ejemplo a través del BDNF y la reelina (Levenson, 2005).

Modificaciones epigenéticas

La metilación del ADN ocurre en residuos de citosina que son encontrados en regiones del genoma ricas en CpG (citosina-guanina) dinucleótidos denominados islas. Enzimas metiltransferasas catalizan la transferencia de los grupos metilos a los residuos de citosina, utilizando folatos y vitamina B12 como cofactores. Los residuos metilados interfieren con la unión de factores de transcripción, por lo que se deduce que está asociada al silenciamiento de la expresión genética (Houston, 2013, Mitchener, 2008, Mastrotaro G, 2017).

La deficiencia materna de folato, vitaminas B6 y B12 y S-adenosil metionina durante el embarazo incrementa el riesgo de defectos en el tubo neural en la descendencia debido a un compromiso en la metilación del ADN.

Las enzimas metiladoras, ADN metiltransferasas (DNMTs por su sigla en inglés) catalizan la transferencia de grupos metilos de la S-adenosil metionina a los residuos de

citosa en las regiones del genoma ricas de dinucleótidos citosina-guanina. El producto de la reacción, la S-adenosilhomocisteína, es convertido a homocisteína, que luego es catabolizada y reciclada a metionina. La remetilación de la metionina es realizada por la enzima metionina sintetasa, la que requiere vitamina B12 y 5-metilhidrofolato para la reacción. La vía catabólica alternativa, de homocisteína a cisteína requiere vitamina B6 como cofactor esencial (Ver cuadro I).

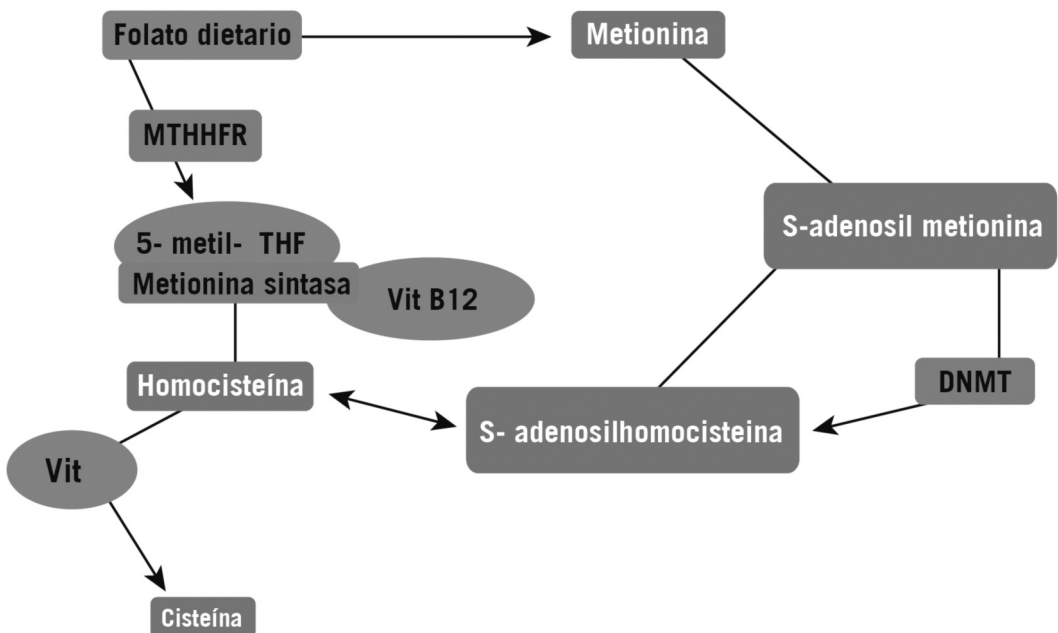
Una deficiencia en estos factores resulta en una reversión del ciclo, en la que la homocisteína es convertida en S adenosil-homocisteína

na, producto que inhibe a las enzimas metiladoras del ADN (DNMT/ADN) (Figura 4). Los niveles elevados de homocisteína deterioran los mecanismos de reparación del ADN e inducen estrés oxidativo, llevando a las células del sistema nervioso central (SNC) a la muerte o a la disfunción (Ver gráfico I).

Algunos procesos fisiológicos requieren de la metilación del ADN en los sectores de CpG. Entre ellos se encuentra el silenciamiento de genes en los que solo el alelo de uno de los progenitores debe ser expresado. Funcionalmente, la metilación del ADN está asociada con la no transcripción de la cromatina.

Figura 4

Ciclo de la metilación del ADN. Cofactores dietarios intervinientes.



Abreviaturas

MTHFR: metileno tetrahidrofolatoreductasa (*methylenetetrahydrofolatereductase*); DNMT: ADN metiltransferasa (*DNA methyltransferase*)

Modificado de Narayan P, Dragunow M. Pharmacology of epigenetics brain disorders. British J Pharmacol. 2010, 159:285-303.

La superfamilia de las deacetilasas de las histonas comprende 18 miembros que están divididos en 2 familias: la familia clásica de HDAC y la familia relacionada con las proteínas sirtuinas. Esta última contiene varios miembros que no están relacionados con las HDAC clásicas y tiene un mecanismo de acción que requiere NAD⁺ para la actividad enzimática.

Aunque el blanco más importante de las HDAC son las histonas, también deacetilan otras proteínas como la alfa tubulina, beta catenina, la proteína P53, E2F, transductores de señales, activadores de la transcripción de proteínas, varios factores de transcripción, etc. Esto permite deducir que los inhibidores de la HDAC pueden influir en un número de procesos como el descanso celular, angiogénesis, modulación inmune, y apoptosis (Bolden, 2006).

A su vez, las modificaciones de las histonas implican mecanismos diversos como la fosforilación, la acetilación, la metilación, ubiquitinación, ribosilación, etcétera. Estos ocurren en la cola N-terminal de las moléculas de histona con el nucleosoma (146 pares de bases que rodean a un octámero de histonas).

La fosforilación conduce a una activación de los genes, y aparece como una teoría interesante para relacionar la regulación de la expresión genética a través del código de las histonas y la actividad de las proteínas kinasas y proteína fosfatasa que suman y remueven grupos fosfatos.

La acetilación, a través de relajar la estructura de la cromatina hace más accesible el trabajo de la maquinaria transcripcional. Las enzimas acetilasas/ deacetilasas actúan sobre un amplio rango de sustratos diferentes, por lo que manipular su función con drogas no impactará solamente en las histonas.

Una particular interacción tiene lugar entre los residuos metilados de la citosina y complejos correpresores o coactivadores que contienen histonas modificadas por enzimas como la HDACs.

Los miARN son ARN de una sola cadena, de una longitud entre 21 y 25 nucleótidos que regulan la expresión de otros genes a través de procesos de ribointerferencia. Son moléculas transcritas de ARN a partir de genes del ADN, pero que no han sido traducidas a proteínas.

Como el número de dianas potenciales de los miARN se calculan en miles, cualquier desregulación podría acarrear deficiencias en la regulación de la célula e inducir fenotipos patológicos, como por ejemplo el cáncer.

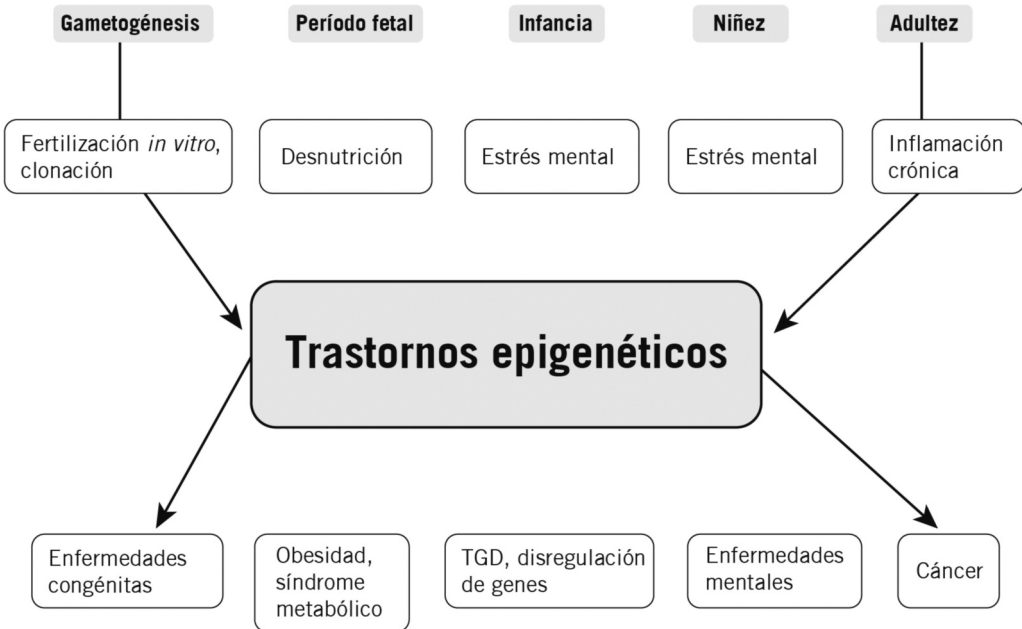
Los miARN degradan o silencian al ARN mensajero que como consecuencia no es traducido a proteínas, otros mecanismos incluyen la degradación de proteínas durante la traducción; inhibición de la elongación, terminación prematura e inhibición de la iniciación de la traducción. Su función biológica está vinculada con la respuesta inmune, antiviral y proviral; supresión de tumores o como oncogenes; y en el desarrollo.

Diferentes clases de drogas y constituyentes de la dieta actúan en varios componentes del epigenoma. Incluyen varios inhibidores de la deacetilasa (HDAC por su sigla en inglés), inhibidores de la ADN metiltransferasa, cofactores indispensables para la actividad enzimática y compuestos que compiten con sustratos por sitios activos de dichas enzimas (Covington et al., 2009, Dond, 2008).

La homeostasis de la acetilación de las histonas es sostenida por el interjuego de diferentes enzimas acetilasas y deacetilasas. La mutación o inhibición de una enzima resulta en la sobreactividad de la otra.

Figura 5

Trastornos epigenéticos



A través de la inhibición de la deacetilación los inhibidores de HDAC inclinan la balanza hacia la acetilación de sustratos.

Cambios epigenéticos en enfermedades neuropsiquiátricas:

Trastornos generalizados del desarrollo

Mutaciones en ciertos genes pueden causar una disfunción epigenética que conduzca a ciertos trastornos del neurodesarrollo. Uno de ellos es el síndrome de Rett, que determina trastornos neurológicos y psiquiátricos (Figura 5).

El *imprinting* genómico (conduce al silenciamiento de genes) es uno de los primeros

ejemplos del fenómeno epigenético que se conocieron en humanos (Bajrami, 2016, Butler, 2009).

La falla en la expresión de gen SNRPN debido a una delección paterna en el cromosoma 15 o una anormal metilación conduce al síndrome de Prader Willi, que se caracteriza por una severa obesidad. Falla en la expresión del gen UBE3A, debido a una delección materna del cromosoma 15 o a una metilación anormal provoca el síndrome de Angelman, que se caracteriza por epilepsia severa.

El síndrome de Rett es una patología ligada al cromosoma X (mutación en MeCP2, ubicada en el cromosoma Xq28) causada por defectos genéticos en el dominio metil-CpG de la proteína (MeCP2) que afecta a

1/10000-15000 niñas nacidas vivas.

Luego de un desarrollo normal hasta los 6 a 18 meses de edad comienza una pérdida progresiva de adquisiciones y el desarrollo de estereotipias, conductas autistas y pérdida de las habilidades motoras, cognitivas y sociales. El cuadro evoluciona hacia un severo retardo mental, deterioros motores, ataxia y apraxia. Las convulsiones y las apneas no son infrecuentes. En los niños, el síndrome de Rett tiene una evolución más grave (Keverne, 2015).

La proteína MeCP2 está implicada en el vínculo entre la metilación del ADN y el remodelamiento de la cromatina y de la transcripción a través del reclutamiento de varias proteínas para ese proceso. MeCP2 se une al ADN metilado en asociación con el correpressor Sin3a y HDAC proveyendo un vínculo entre la metilación del ADN y la deacetilación de las histonas, modificaciones epigenéticas ambas, pensadas como teniendo una función represora de la transcripción.

Actualmente, se cree que el papel de la MeCP2 es más complejo, ya que en estudios recientes que utilizaron tejido del hipotálamo mostraron que la proteína se une directamente a promotores de un grupo de genes en asociación con el activador transcripcional CREB (*cAMP response element binding protein 1*).

Esquizofrenia y trastorno bipolar

La esquizofrenia (ESQ) y el trastorno bipolar (TBP) son patologías psiquiátricas relacionadas entre sí y denominadas por algunos autores como “psicosis mayores”. Muchos de los estudios realizados sobre estas dos patologías se centraron en el interjuego entre los factores genéticos y ambientales. Investigaciones con gemelos

idénticos e individuos adoptados mostraron un claro componente hereditario, pero mientras se han podido replicar hallazgos para un número de genes, estudios de asociación se caracterizan por la falta de replicación, tamaños pequeños de las muestras, o una heterogeneidad muy significativa (Ruzickova, 2003, Petronis, 2003).

Muchas características, como por ejemplo, la de falta de concordancia completa en gemelos monocigóticos en ESQ (41%-65%) y TBP (60%) no pueden ser explicadas solo por factores ambientales. Otras características incluyen el curso fluctuante de la enfermedad con períodos de remisión y recaída, dimorfismo sexual o picos de susceptibilidad a la enfermedad coincidentes con determinados momentos de reorganización hormonal. Estos elementos promueven la creencia de la importancia de los factores epigenéticos en la susceptibilidad para ambas patologías.

Como la etiología de estos desórdenes es compleja, demostrando una concordancia menor al 70% en estudios de gemelos monocigóticos y patrones de una herencia no mendeliana, esto permite realizar modelos epigenéticos de las patologías (Kaminski, 2006, Casey, 2008, Connor, 2008).

El modelo epigenético de la psicosis mayor se basa en tres principios generales:

- 1) De la misma forma que la secuencia del ADN, el perfil epigenético de las células somáticas es heredado mitóticamente, pero a diferencia del ADN, las señales epigenéticas son dinámicas. El estado epigenético de los tejidos es específico e influido por factores aleatorios y ambientales.

- 2) Como los procesos epigenéticos regulan varias funciones genéticas y genómicas, estos factores tienen un efecto importante

sobre el fenotipo. Los genes, aún aquellos que no son portadores de mutaciones o de polimorfismos que predisponen a determinadas enfermedades pueden ser dañinos si no se expresan en una cantidad adecuada, o en el momento correcto de un ciclo celular o en el lugar adecuado dentro del núcleo.

3) Algunas señales más que ser reajustadas, puestas a cero o borradas durante la gametogénesis pueden ser transmitidas meióticamente durante las generaciones.

Mill et al. (2008) realizó un estudio *post mortem* en cerebros de 35 esquizofrénicos, bipolares y controles sobre el proceso de metilación en las psicosis. Evaluaron la metilación en aproximadamente 7.800 loci, especialmente en las regiones promotoras de las islas CpG de la corteza prefrontal. Aproximadamente 100 loci mostraron cambios en la metilación relacionados con las enfermedades. Que ambas patologías mostraran cambios en la metilación de magnitud y dirección similar se vincula con características clínicas genéticas y neuroquímicas comunes a ambos trastornos (Mill et al., 2008).

Utilizaron la técnica de micro-arrays utilizando islas CpG (citosina- guanina) y encontraron diferencias en la metilación en diferentes loci del ADN asociados con psicosis. Evidencia creciente mostró alteraciones en la neurotransmisión glutamatérgica y gabaérgica en la patogénesis de ambas enfermedades como también cambios epigenéticos asociados a ambas vías de neurotransmisión.

Varios genes glutamatérgicos mostraron estar desregulados, por ejemplo: dos genes que codifican para receptores glutamatérgicos, el gen GRIN3B, ubicado en las cercanías del receptor NMDA y el gen GRIA2, en

la zona promotora del receptor AMPA se encontraban hipometilados en esquizofrénicos y en la psicosis bipolar en varones. Otros genes que codifican para los transportadores glutamatérgicos vesiculares, los transportadores vesiculares de glutamato 1 y 2 (VGLUT1 y VGLUT2) están también alterados. El VGLUT1 está hipermetilado en esquizofrénicas mujeres y *downregulado* en los cerebros de las pacientes, a su vez, el VGLUT2 está hipometilado y *upregulado* mostrando una modalidad de expresión complementaria (Mill, 2008).

Este estudio mostró también que la proteína MARLIN-1, que regula la producción de receptores GABA tipo B, estaba hipermetilada en mujeres esquizofrénicas y bipolares.

La vía de señalización WNT, que es crucial en el neurodesarrollo, aparecía hipermetilada en mujeres con psicosis mayor comparándolas con los controles.

Kuratomi et al. (2008) investigaron, utilizando el método MS-RDA (*methylation – sensitive representational difference analysis*) las diferencias en la metilación del ADN en gemelos idénticos con fenotipos discordantes para trastorno bipolar. Registraron 10 fragmentos del ADN derivados de la región 5' de genes/ESTs conocidos de los cuales 4 regiones mostraron diferencias en la metilación entre el hermano bipolar y el control sano. Dos regiones, río a arriba de la espermina sintasa (SMS) y peptidilpropil isomerasa E-like (PPIEL) mostraron una metilación aberrante en el trastorno bipolar. El SMS, un gen del cromosoma X, mostró un nivel más alto de metilación en pacientes mujeres con trastorno bipolar que en controles. En PPIEL, el nivel de metilación del ADN fue significativamente más bajo en pacientes con trastornos bipolar II. Estos resultados sugieren que el PPIEL

podría estar implicado en la fisiopatología de la enfermedad aunque se necesitan estudios poblacionales para confirmar este hallazgo (Kuratomi et al, 2008).

Recientes avances en la investigación de la ESQ indican que la neurotransmisión gabaérgica está afectada en estos pacientes

probablemente por la hipermetilación de la descarboxilasa del ácido glutámico (GAD 67 por su sigla en inglés), la reelina y otros promotores gabaérgicos (Guidotti, 2008, Mahgoub, 2013).

Genes que tienen un papel importante en la plasticidad sináptica y en la función

Tabla 2

Patrones de las alteraciones de la metilación del ADN en enfermedades neuropsiquiátricas

	Alteracion de la metilación del ADN	Secuencia	Vía deteriorada
Alzheimer	Hipo/hipermetilación Hipermetilación	Regiones promotoras de S100A2 y SORBS3 Regiones promotoras de NEP	Deterioro sinapsis Liberación de péptido amiloide
ATRX	Hipometilación Hipo/hipermetilación Hipermetilación	Repetición ADN ribosomal Repetición subtelomérica Repeticiones satélite Y específicas (DYZ2)	Desregulación cromatínica y transcripcional Desconocido Desconocido
X Frágil	Hipermetilación	Expansión CGG e islas CpG río arriba FMR1	Síntesis de proteínas en las dendritas
Ataxia de Friederich	Hipermetilación Hiper/hipometilación	Región promotora de FXN Alrededor de la zona expandida (GAA-TCC) de FXN	Expresión FNX Desconocido
Síndrome de Rett	Pérdida de actividad de MECP2	Ninguna	ADN-Metilación de la señalización de genes regulados por la MECP2
Enfermedad de Parkinson	Hipometilación	Región promotora TNF α	Genes regulados por TNF α

Brió, MC, 2011.

Tabla 3

Patrón de alteraciones de las histonas en enfermedades neuropsiquiátricas

	Alteración histonas	Etiología	Vía deteriorada
Adrenoleuco-distrofia	Hipoacetilación	Desconocida	Proliferación peroxisoma
Enfermedad de Alzheimer	Acetilación y (H2AX) fosforilación	Interacciones AICD con TIP 60 Altos niveles de rotura de la cadena de ADN	Genes regulados por CREB
Esclerosis lateral amiotrófica	Hipoacetilación	Inhibición FUS de la actividad de la HAT desde CBP	Genes regulados por CBP
Síndrome de Coffin –Lowry	Hipofosforilación	Fosforilación defectuosa de las histonas y reclutamiento CBP	Señalización MAPK
Epilepsia	Acetilación y fosforilación	Cambios en la acetilación y fosforilación de las histonas inducidos por las convulsiones	Genes regulados por CREB y BDNF
Ataxia de Friederich	Hipoacetilación y H3K9 hipertrimetilación	Reducción de la expresión de FXN y deterioro general de la expresión genética	Función mitocondrial y daño oxidativo
Enfermedad de Huntington	Hipoacetilación y H3K9 hipertrimetilación	Interacciones de los mutados HTT y CBP	Genes regulados por CBP
Enfermedad de Parkinson	Hipoacetilación	Inhibición de la acetilación de las histonas	Genes regulados por TNF α
Síndrome de Rubinstein-Tabyi	Hipoacetilación y H3K9 hipertrimetilación	Pérdida del CBP/p300 actividad de la HAT	Genes regulados por CREB

Brio, MC, 2011.

gabaérgica están reprimidos en la ESQ. Esto incluye disminución de la reelina (una proteína extracelular) y la glutámico ácido decarboxilasa (GAD 67, una importante enzima involucrada en la síntesis del GABA) en una zona de interneuronas gabaérgicas telencefálicas en cerebros *posmortem* de esquizofrénicos. También se observó que los pacientes esquizofrénicos tienen niveles elevados de homocisteína y sus promotores correspondientes están hipermetilados (Mill et al., 2008; Grayson et al., 2006). Estas alteraciones son probablemente debidas al incremento del umbral de la DNMT1 en áreas complementarias del cerebro de pacientes con ESQ.

Es importante notar que el control epigenético puede cambiar en diferentes estadios durante la vida debido a factores ambientales. El estrés, por ejemplo, altera la metilación del ADN en modelos animales. Lo mismo ocurre con experiencias devastadoras en la primera infancia de seres humanos, por lo que la identificación y el control de estos factores deletéreos del entorno pueden permitir una mejor evolución de los trastornos neuropsiquiátricos.

Trastornos psiquiátricos infantiles como anomalías de las trayectorias de los procesos del neurodesarrollo

Los trastornos psiquiátricos infantiles son procesos dinámicos y algunos de ellos pueden reflejar un retraso en ciertas trayectorias del neurodesarrollo.

El desarrollo estructural del cerebro en niños sanos sigue una trayectoria regional compleja. El desarrollo de la sustancia gris es medida por el grosor del volumen cortical y presenta una fase de incremento temprano seguida de una fase de decrecimiento en la pubertad-adolescencia. Dada la

complejidad de estos procesos no es sorprendente que cualquier circunstancia que los altere resulte en problemas en la cognición, el afecto y la conducta (Shaw, et al., 2010).

¿Cuáles serían esas alteraciones en la trayectoria?

1. Curva normal de desarrollo, pero desplazada a la derecha en el eje de edad. Esto implica que la edad en la que se alcanza el punto de cambio es más tardía, por lo tanto, el desorden se caracteriza por un retraso en el patrón del desarrollo típico (Tabla 4).

En investigaciones sobre trastorno por déficit atención con hiperactividad (ADHD por sus siglas en inglés), ciertas investigaciones establecieron que hay una reducción global cerebral y cerebelar, con los ganglios basales y la corteza prefrontal más comprometida (Krain et al., 2006).

El NIMH (*National Institute of Mental Health*, EE. UU.) llevó adelante estudios longitudinales que permitieron capturar los procesos de neurodesarrollo.

Se evaluó la maduración cortical utilizando como marcador el grosor de la corteza y se observó que los niños con ADHD tenían un retraso en la maduración de aproximadamente de 3 años, más evidente en la corteza prefrontal lateral, aunque sin desviación en la trayectoria.

La combinación de retraso en la maduración frontotemporal, pero con una secuencia que imita el desarrollo típico, favorece la idea de que el ADHD se comporta como un retraso en la maduración cortical.

2. Las curvas también pueden diferir en la velocidad de aceleración-desaceleración, alejándose del desarrollo típico.

Metaanálisis de estudios de tamaño cerebral

Tabla 4

Sumario de los hitos del desarrollo normal desde el nacimiento hasta los 2 años

	Hitos cognitivos y lingüísticos	Hitos emocionales y conductuales
0-6 meses	Diferenciación de estímulos externos (colores, sonidos). Reconocimiento de la expresión facial. Preferencia por personas familiares. Mejoramiento de la memoria y de la atención. Utilización del llanto como forma básica de expresar necesidades. Emergencia de precursores del lenguaje. Atención conjunta.	Autorregulación emocional y conductual basado en el establecimiento de rutinas regulares. Los ciclos de sueño comienzan a ser más predecibles. Reacción de aversión a la sobreestimulación visual. Sonrisa social como respuesta a caras familiares (6 semanas). Múltiple expresión de emociones a la edad de 6 meses (frustración, enojo, sueño). Manifestación del temperamento frente a estímulos contextuales.
7-12 meses	Aumento de las capacidades perceptuales y sensoriales. Mejoramiento de la memoria y atención. Permanencia objetal (8 meses). Emergencia del lenguaje. Apuntar a un objeto para pedirlo. Aprender su nombre y responder al mismo.	Desarrollo en las relaciones de apego. Ansiedad de separación. Referenciamiento social <ul style="list-style-type: none"> • Como reaccionar a situaciones nuevas o ambiguas. • Diferenciación de sí mismo y de los otros.
13-18 meses	Expansión del repertorio de habilidades cognitivas tempranas <ul style="list-style-type: none"> • Permanencia de objeto: pueden ubicar un objeto escondido en más de un lugar. • Memoria y recuerdo: imitación de conductas observadas. • Vocabulario de 200 palabras. 	Autoconciencia: reconocimiento de sí mismo Primera demostración de empatía: tratar de reconfortar a la persona que lo cuida cuando detecta alguna situación de estrés.
19-24 meses	Avances en resolución de problemas, memoria y atención. <ul style="list-style-type: none"> • Desarrollo y ejecución de planes: construir una estructura con bloques. • Juego simbólico (20 meses) Habilidades lingüísticas: <ul style="list-style-type: none"> • Combinación de 2 o más palabras. • Aumento del vocabulario. 	Uso del lenguaje y de otras conductas para regular la experiencia emocional. Incremento de la conciencia sobre los otros. Emergencia de emociones más complejas. Disminución de la ansiedad de separación. Primeros signos de auto control: capacidad para esperar. Juego: imitación, juegos basados en estereotipos de género.

Modificado de Guerra N. IACAPAP, Textbook of child and adolescent mental health. 2012.

en niños y adultos con autismo sugirieron que el desorden puede estar asociado en cambios en la velocidad de las curvas de desarrollo. Dos estudios longitudinales examinaron por RMN los volúmenes cerebrales a los 2 años de edad y los relacionaron con la circunferencia cefálica (CC) en el nacimiento y en los primeros años de vida. Estos trabajos, detectaron que mientras la CC era normal al nacer o por debajo de lo normal, el crecimiento cerebral experimentaba una rápida aceleración, tanto en la sustancia blanca como en la gris en los niños que serían diagnosticados posteriormente como autistas (Courchesne et al., 2003, Hazlett et al., 2005). El mismo fenómeno se encontró en los volúmenes amigdalinos, lo que se asoció con déficits en la cognición social como la inadecuada atención conjunta que experimentan estos niños (Mosconi et al., 2009).

Por otro lado, en la ESQ de inicio temprano, se observó un incremento en la velocidad de la pérdida de materia gris cortical durante la adolescencia, evaluada a través de estudios longitudinales con neuroimágenes (Gotlib, 2008). Esta curva de velocidad puede rectificarse en regiones parietales, pero persiste en regiones frontotemporales conduciendo a patrones de déficits encontrados en la ESQ de individuos adultos.

3. Modificaciones en la forma que sigue la trayectoria del desarrollo

Existen variadas patologías que muestran características que se alejan del desarrollo típico, como son los síndromes vinculados con moderada y grave discapacidad intelectual. Un ejemplo es el síndrome de Down, donde aparecen trayectorias desviadas especialmente en el cerebelo, lóbulos frontales asociadas a trayectorias intactas en los ganglios basales y el tálamo.

¿Cómo evaluar los trastornos del neurodesarrollo?

El crecimiento y el desarrollo, ambos interdependientes, se inician en el periodo embrionario y fetal y concluyen en la adolescencia tardía (Chun, 2016).

Aproximadamente uno de diez niños tiene deterioros en el neurodesarrollo, los que se manifiestan por trastornos en la cognición, el procesamiento auditivo, la visión, la conducta, el lenguaje, la atención, las habilidades motoras y el sueño. Las investigaciones epidemiológicas de estos tipos de trastornos revelaron tres tendencias principales. Primero, la prevalencia de los trastornos del neurodesarrollo varían ampliamente en sus ubicaciones geográficas, siendo esta más alta en países con bajos ingresos (5,3 a 24,4 por 1000 niños) que en aquellos con salarios más altos (2 a 4,5 por 1000 niños). Segundo, los niños afectados tienen mayor severidad de sus patologías en los países de más bajos ingresos y tercero, mayor variabilidad en sus diagnósticos (Fernandes et al., 2014).

El desarrollo de las funciones del sistema nervioso central en su interacción con el ambiente genera conductas tendientes a la adaptación del individuo a su entorno.

Las herramientas utilizadas son variadas e incluyen la medición del crecimiento físico, ya que el factor nutricional incide en desarrollo.

El cerebro humano y los órganos sensoriales, especialmente el auditivo, son muy sensibles al daño, por lo que es importante determinar si durante la vida intrauterina el niño estuvo expuesto a factores ambientales deletéreos. Plomo, mercurio, pesticidas y malnutrición son algunos de ellos (Flores Huerta, 2013).

Las pruebas de monitoreo que se utilicen

deben estar estandarizadas en cuanto a edad y sexo, deben contemplar el entorno cultural y socioeconómico, ser sencillas para ser utilizadas en las visitas al pediatra y tener buena especificidad (que la prueba negativa se corresponda con un niño que no tiene alteraciones del desarrollo).

La identificación temprana de los problemas del neurodesarrollo implican la integración del niño a programas interdisciplinarios de evaluación, diagnóstico y tratamiento (Romo Pardo, 2013).

Se comprobó que los niños que reciben intervenciones tempranas presentan a largo plazo mejor desempeño escolar, menor índice de criminalidad y mayores probabilidades de obtener empleo en la vida adulta (Hamilton, 2006).

La Asociación Americana de Pediatría (APA) aconseja la aplicación sistemática de las pruebas de monitoreo en momentos claves del desarrollo, es decir, a los 9, 18 y 30 meses.

Estas pruebas identifican a los individuos con trastornos del neurodesarrollo en una población aparentemente sana, establece el riesgo o la sospecha, pero no define el diagnóstico (Ridz, 2005).

Las evaluaciones iniciales epidemiológicas deben validarse con otro tipo de pruebas como neuroimágenes o estudios EEG para llegar a una conclusión diagnóstica más precisa.

Conclusiones

La identificación temprana de los trastornos del neurodesarrollo depende de los cuidados primarios en medicina, y es responsabilidad de los profesionales en el amplio campo de la pediatría.

La investigación de los estadios del desarro-

llo debe ser incorporada en toda visita preventiva que hace el niño al consultorio del pediatra, especialmente en edades que van desde el nacimiento hasta los 3 años.

El cerebro humano presenta una prolongada maduración, con diferentes tipos celulares, estructuras y circuitos neurales que muestran distintas trayectorias de desarrollo que subyacen a los cambios dinámicos observados a lo largo de la vida.

La maduración de estructuras corticales y el establecimiento de su conectividad son procesos críticos que sostienen el funcionamiento cognitivo y conductual.

Durante mucho tiempo, el desarrollo posnatal de las funciones psicológicas fue estudiado en forma independiente de los sustratos neurales subyacentes. Por un lado, los psicólogos presentaban teorías sobre el desarrollo cognitivo, perceptivo y lingüístico y los neurocientíficos investigaban la estructura y química cerebral en humanos y en otras especies.

Actualmente, las técnicas de imágenes tanto estructurales como funcionales, las evaluaciones de los efectos del daño cerebral adquirido y de las experiencias tempranas atípicas colaboran al aportar evidencias que mejoran la comprensión de los mecanismos del desarrollo del SNC.

Por otro lado, la evaluación de las trayectorias que sigue el desarrollo del SNC, contribuyen con el armado de diferentes escenarios que capturan el dinamismo y la complejidad de los procesos.

La identificación temprana de problemas del neurodesarrollo debe conducir a otro tipo de evaluaciones diagnósticas, estrategias terapéuticas e intervenciones adecuadas que mejoren el pronóstico de los niños con trastornos del neurodesarrollo y el bienestar de sus familias.

Tabla 5

Pruebas de monitoreo

Nombre de la prueba País de origen Autores	Modalidad de evaluación	Dominios del desarrollo evaluados	Rango de edad en meses	Tiempo	Idioma
<i>Ages & Stages Questionnaires 3th ed.</i> Squires, et al., 1995 Squires, et al., 2009	Cuestionario para padres.	Comunicación, motricidad gruesa, motricidad fina, resolución de problemas, lenguaje, personal social.	4-60	10-15 min	Inglés, español, francés y coreano
<i>Battelle Development Inventory (BDI) Screening Test 2nd ed.</i> (EUA) Newborg J, 2005	Observación directa del niño y preguntas a los padres.	Personal-social, adaptativo, motor, comunicación y cognitivo.	0-95	10-30 min	Inglés y español
<i>Bayley Scales of Infant and Toddler Development (BSID) Neurodevelopment Screening Test 3rd ed</i> (EUA) Aylward G, 2010	Observación directa al niño.	Cognitivo, lenguaje y motor.	1-42	15-25 min	Inglés
<i>Childhood Screen</i> (EUA) Glascoe F, 2002	Observación directa del niño y cuestionario para padres.	Cognitivo, lenguaje, motor, adaptativo y socioemocional.	0-35 36-60	10-15 min	Inglés y español
<i>CAT/CLAMS Clinical Adaptive Test/Clinical Linguistic and Auditory Milestone Scale</i> (EUA) Capute et al., 1986	Evaluación directa del niño.	Lenguaje, resolución de problemas y motor.	1-36	10-15 min	Inglés y español

Nombre de la prueba País de origen Autores	Modalidad de evaluación	Dominios del desarrollo evaluados	Rango de edad en meses	Tiempo	Idioma
<i>Child Development Inventory</i> (EUA) Doig et al., 1999	Cuestionario para padres.	Social, lenguaje, motor, adaptativo, habilidades de lectura y aritmética.	15-72	30-50 min	Inglés
<i>Denver Development Screening Test</i> (EUA) Glascoe et al., 1992	Evaluación directa del niño y preguntas a los padres.	Motricidad gruesa, lenguaje, motricidad fina-adaptativa, personal-social.	0-72	10-20 min	Inglés y español
Escala de evaluación del desarrollo psicomotor (EEDP) (Chile) Schapira, 2007 Bedregal, 2008 Vericat Ay Orden, 2010	Evaluación directa del niño.	Social, lenguaje, coordinación y motricidad.	0-24	20 min.	Español
Escala de desarrollo integral del niño (EDIN) (Costa Rica) Schapira, 2007 Vericat Ay Orden, 2010	Evaluación directa del niño.	Motricidad fina, motricidad gruesa, reflejos, socioemocional y cognitiva.	0-72	NR	Español
Neurodesarrollo pediátrico (NPED) (Cuba) Guadarrama-Celaya et al., 2011	Evaluación directa del niño.	Lenguaje/comunicación, psicomotor y maduración sensorial (audición/visión).	1-60	15 min	Español
<i>PEDS Parents Evaluation of Development Status</i> (EUA) Glascoe, 1998	Cuestionario para padres que pregunta sobre preocupaciones.	Desarrollo global/cognitiva, lenguaje expresivo, lenguaje receptivo, conducta, socio-emocional, escolaridad, autoayuda, motor fino y grueso y otros (preocupaciones sensoriales/médicas).	0-96	2-5 min	Inglés y español

Nombre de la prueba País de origen Autores	Modalidad de evaluación	Dominios del desarrollo evaluados	Rango de edad en meses	Tiempo	Idioma
PRUNAPE (Argentina) Pascucci et al., 2002; 2006	Evaluación directa del niño y algunas preguntas a los padres.	Motricidad fina, motri- cidad gruesa, personal social, y lenguaje.	0-60	10-15 min	Español
Test de desarrollo psicomotor TEPSI (Chile) Haeussler, Marchant, 1980	Evaluación directa del niño.	Coordinación, motrici- dad y lenguaje.	24-60	15-20 min	Español

Romo-Pardo 2012.

Bibliografía

- Bajrami E, Spiroski M. Genomic imprinting. J Med Sci 2016; 4 (1): 181-184.
- Butler M. Genomic imprinting disorders in humans: a mini review. J Assist Reprod Genet 2009; 26: 477-86.
- Barkovich J, Raybaud Ch. Pediatric Neuroimaging. Fifth edition. Philadelphia (USA): Lippincott Williams and Wilkins; 2012.
- Brió MC. Farmacología del epigenoma. Investigaciones sobre usos de utilidad clínica de drogas estabilizantes del estado de ánimo. Tratado de Psicofarmacología y Neurociencia. Buenos Aires: Editorial Science; 2011. pp. 27-99.
- Budday S, Steinmann P, Kuhl E. Physiological biology of human brain development. Front Cell Neurosci 2015; 9: 1-17.
- Casey D, Daniel D, Wassef A, Tamminga C, Tracy K, Wosniack P, Sommerille K. Effect of divalproex combined with olanzapine or risperidone in patients with an acute exacerbation of schizophrenia. Neuropsychopharmacology 2003; 28:182-192.
- Connor C, Akbarian S. DNA methylation changes in schizophrenia and bipolar disorders. Epigenetics 2008; 3(2):55-8.
- Covington H, Maze I, LaPlant QC, Vialou VF, Ohnishi YN, Berton O, et al. Antidepressant actions of histone deacetylase inhibitors. J Neurosci 2009; 29: 11451-60.
- Courchesne E, Carper R, Akshoomoff N. Evidence of brain overgrowth in the first year of life in autism. JAMA 2003; 290: 337-344.
- Chun T, Mace S, Facep A, Katz E. Executive summary: evaluation and management of children with acute mental health or behavioral problems. Pediatrics 2016; 138(3): 1574.
- Fernandes M, Stein A, Newton CR, Cheikh-Ismail L, Kihara M, Wulff K, de León Quintana E. et al. The Intergrowth -21 project neurodevelopment package: a novel method for the multi-dimensional assessment of neurodevelopment in preschool age children. PLoS One 2014; e113360. doi: 10.1371/journal.pone.0113360. eCollection.
- Flores Huerta S. La importancia de las pruebas para evaluar el neurodesarrollo de los niños. Bol Med Infant Mex 2013; 70(3): 175-177.
- Guerra NG, Williamson AA, Lucas-Molina B. Normal development: Infancy, childhood, and adolescence. In Rey: JM editors. IACAPAP e-Textbook of Child and Adolescent Mental Health. Geneva (Switzerland): International Association for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions; 2012.
- Grayson D, Kundakovic M, Sharma R. Is there a future for histone deacetylase inhibitors in the pharmacotherapy of psychiatric disorders? Mol Pharmacol 2010; 77(2):126-135.
- Gotgay N. Cortical brain development in schizophrenia. Insights from neuroimaging studies in childhood onset schizophrenia. Schizophrenia Bull 2008; 34:30-36.
- Guidotti A, Dong E, Kundakovic M, Satta R, Grayson D, Costa E. Characterization of the action of antipsychotic subtypes on valproate induced chromatin remodeling. Trends Pharmacol Sci 2008, 30(2): 55-60.
- Hamilton S. Screening for development delay reliable, easy to use tools. J Fam Pract 2006; 55:415-422.

- Herculano-Houzel, A. J. The human brain in numbers: a linearly scaled-up primate brain. *Front Hum Neurosci*. 2009 Nov 9;3:31. doi: 10.3389/neuro.09.031.2009. eCollection 2009.
- Hazlett HC, Poe M, Gerig G, Smith RG, Provenzale J, Ross A, Gilmore J, Piven J. Magnetic resonance imaging and head circumference study of the brain size in autism. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 1366-1376.
- Houston I, Mitchell A, Straubhaar J, Roagev E, Akbarian S. Epigenetics in the human brain. *Neuropsychopharmacology* 2013; 38 (1): 183-197.
- Jiang X, Nardelli J. Cellular and molecular introduction to brain development. *Neurobiol Dis* 2016; 92 (Pt A): 3-17.
- Kaminski Z, Wang S, Petronis A. Complex disease, gender and epigenetics. *Ann Med* 2006; 38 (8): 530-544.
- Keverne E, Pfaff D, Tabansky I. Epigenetics changes in the development brain: effects on behavior. *PNAS* 2015; 112(22): 6789-6795.
- Krain A, Castellanos F. Brain development and ADHD. *Clin Psychol Rev* 2006; 26:433-444.
- Kubota T. Epigenetics in congenital diseases and pervasive developmental disorders. *Environ Health Prev Med* 2008; 13 (1): 3-7.
- Kubota T, Takae H, Miyake K. Epigenetics mechanism and therapeutics perspectives for neurodevelopmental disorders. *Pharmaceuticals* 2012; 5: 369-383.
- Kuratomi G, Iwamoto K, Kusumi I, Kato N, Iwata N, Ozaki N, Kato T. Aberrant DNA methylation associated with bipolar disorder identified from discordant monozygotic twins. *Mol Psychiatry* 2008; 13: 429-441.
- Levenson J, Sweatt J. Epigenetic mechanisms in memory formation. *Nat Rev Neurosci* 2005; 6 (2): 108-18.
- Lehtinen M, Zappaterra MW, Chen X, Yang Y, Hill Ad, Lung M. et al. The cerebral fluid provides a proliferative niche for neural progenitor cells. *Neuron* 2011; 60:893-905.
- Luby JL, Belden A, Harms MP, Tilman R, Barch DM. Preschool is a sensitive period for the influence of maternal support of the trajectory of hippocampal development. *Proc Nat Acad Sc USA* 2016; 113(20): 5742-5747.
- Mahgoub M, Monteggia L. Epigenetics and psychiatry. *Neurotherapeutics* 2013; 10 (4): 734-41.
- Mastrototaro G, Zaghi M, Sessa A. Epigenetics mistakes in neurodevelopment disorders. *J Mol Neurosci* 2017; 61 (4): 590-602.
- Meaney M. Mother nurture and the social definition of neurodevelopment. *PNAS* 2016; 113(22): 6094-6096.
- Mill J, Tang T, Kaminski Z, Khare T, Yasdanpanah S, et al. Epigenomic profiling reveals DNA-methylation changes associated with major psychosis. *Am Hum Genet* 2008; 82: 696-711.
- Mitchener A. Epigenetics in the nervous system. *J Neuroscience* 2008; 28(46): 11753-11759.
- Mosconi MW, Hazlett H, Poe MD, Gerig G, Smith R, Piven J. Longitudinal study of amygdala volumen and joint attention in 2 to 4 years old children with autism. *Arch Gen Psychiatry* 2009; 66 (5): 509-516.
- Narayan P, Dragunow M. Pharmacology of epigenetics brain disorders. *British J Pharmacol* 2010; 159:285-303.
- Newman L, Judd F, Olsson CA, Castle D, Bousman C, Sheehan P, Pantelis C, Craig JM. Early origins of the mental disorder-risk factor in the perinatal and infant period. *BMC Psychiatry* 2016; 16: 270-277.
- Petronis A. Epigenetics and bipolar disorder. New opportunities and challenges. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2003; 123C (1):65-75.
- Raybaud C, Ahmad T, Rastegar N, Shroff M, Nassar A. The premature brain. development and lesional anatomy. *Neuroradiology* 2013; 55: 23-40.
- Rydz D, Shevell MI, Majnemer A, Oskoui M. Developmental screening. *J Child Neurology* 2005; 20: 4-21.
- Ruzickova M, Turecki G, Alda M. Pharmacogenetics and mood stabilization in bipolar disorder. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2003; 123 (1):18-25.
- Romo Pardo B, Liendo- Vallejos S, Vargas Lopez G, Rizzoli-Cordoba A, Buenrostro-Marquez G. Pruebas de tamizaje de neuro-desarrollo global para niños menores de 5 años de edad validadas en estados Unidos y Latinoamerica. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2012; 69(6):450-462.
- Siegenthaler J, pleasure SJ. We have got you covered: How the meninges control brain development. *Curr opin genet Dev* 2011; 21: 151-158.
- Voltas N, Arijia V, Hernández-Martínez C, Jiménez-Feijoo R, Ferré N. Are there early inflammatory biomarkers that affect neuro-development in infancy?. *J Neuroimmunol* 2017; 305:42-50.

De la neurona a la mente: niveles de acción de los psicofármacos. La integración sistema nervioso central cuerpo mente

Prof. Dr. Luis María Zieher

Resumen

El uso racional de los psicofármacos, a comienzos del siglo XXI, implica un cambio fundamental respecto de las posiciones, prácticas, interpretaciones y doctrinas que imperaron desde su introducción como grupo terapéutico en la década del 50.

Los primeros psicofármacos (neurolépticos, antidepresivos, tricíclicos, IMAO, litio) fueron descubiertos en buena medida por casualidad (*serendipity*), como efectos colaterales de medicaciones utilizadas con otros propósitos (antihistamínicos y tuberculostáticos).

A partir de mediados de la década del 80, dejaron paso a productos obtenidos por "diseño" en los que se caracteriza, en primer término, el blanco molecular al que el fármaco se deberá fijar (*binding*), para luego de la obtención de gran cantidad de compuestos por química combinatoria definir su acción (agonista, agonista parcial, antagonista competitivo o no competitivo) y los efectos derivados de la acción a corto y largo plazo en modelos simples (tejidos, estructuras subcelulares, sistemas) y en organismos complejos (animales, en la farmacología preclínica; y seres humanos, en la farmacología clínica).

En buena medida, la búsqueda de recursos terapéuticos para el tratamiento de las enfermedades mentales se asocia con los avances notables de las disciplinas neurobiológicas y psicológicas que permiten una mejor comprensión de los mecanismos por los cuales el sistema nervioso central (SNC) controla la conducta.

Palabras clave

Niveles de acción - Propiedades emergentes - Plasticidad.

Introducción

La psicofarmacología con base en la neurociencia conforma su desarrollo en enfoques multidisciplinarios. Si los eventos bio-

químicos por un lado (derivados de la caracterización de los neurotransmisores y sus receptores) y clínicos por el otro, conformaron en el siglo XX las bases de la psicofarmacología hasta bien entrada la década

del 80, hoy, la medicina molecular y la neurociencia de sistemas buscan comprender y entender los sistemas neuronales involucrados en la función normal del cerebro y sus roles en la patogénesis de las enfermedades neuropsiquiátricas.

La academia sueca al otorgar el premio Nobel del 2000 a tres científicos pioneros en la neurociencia sistémica (Carlsson, Kandel y Greengard) ha tenido la virtud de señalar el camino de manera contundente. Esto ha generado réplicas y críticas molestas de parte de los involucrados en las ciencias genético-moleculares acostumbrados a recibir premios a desarrollos técnicos, que si bien son altamente valiosos (la secuenciación del genoma humano y los anticuerpos monoclonales) no por ello dejan de representar solamente uno de los niveles de procesamiento, el más elemental, de los organismos complejos. Al reduccionismo de lo puramente clínico de un lado y al de los dogmas genético-moleculares del otro, se opone la neurociencia de sistemas permitiendo la integración racional del uno con el otro. Como muy bien lo indica el editor de *Neuron* en el 2001 “los diálogos cruzados entre disciplinas permiten a las nuevas generaciones acceder igualmente y con la misma facilidad a las aproximaciones sistémicas y a las genético-moleculares”. Necesitamos comprender las bases de las disfunciones neurales para diseñar tratamientos racionales y efectivos para las mal llamadas “enfermedades mentales” y los trastornos neurodegenerativos.

Los desafíos de la neurociencia para el siglo XXI involucran desarrollos diversos: métodos concretos de diagnóstico, como los de la imagenología funcional; el desarrollo de nuevos y más efectivos tratamientos con menores efectos adversos; conseguir el acceso al sistema nervioso central

(SNC) por caminos directos e indirectos de citokinas y moduladores de la función neuroinmune-endócrina; intervenciones tempranas que detengan el avance de las enfermedades neurodegenerativas permitiendo a través de procesos de neuroplasticidad una mayor sobrevida y una mejor función de las estructuras nerviosas. Para ello es fundamental entender las características de estas enfermedades a lo largo de múltiples escalas temporales y espaciales en la función del SNC.

La comprensión de la neurobiología de las funciones normales y alteradas del sistema nervioso permite ingresar a la patogénesis de las enfermedades a través de aproximaciones básicas que iluminan la función del cerebro, desarrollando y correlacionando estructura y función en los diferentes sistemas cerebrales tanto en el neurodesarrollo como en los estados cognitivos, afectivos, de envejecimiento, etc. Así, los procesos que se afectan en las enfermedades neurodegenerativas son los mismos que operaron en la migración neuronal en el desarrollo (véase en este volumen el capítulo Psicopatología y neurodesarrollo), en la diferenciación de las líneas neuronales y gliales a partir de las células madre (*stem cells*) y en la adquisición por procesos de aprendizaje y memoria de las funciones nerviosas superiores. Los procesos de plasticidad aparecen involucrados en ambas situaciones: las generadoras de la estructura y función normales como en los cambios que operan en las enfermedades de base afectiva, cognitiva o neurodegenerativa.

Es necesario dilucidar los componentes genéticos, epigenéticos y ambientales que llevan al desarrollo de las enfermedades neuropsiquiátricas complejas, las bases neurobiológicas de los síntomas mentales con base en la disfunción de los sistemas

cognitivos y emotivo/motivacionales. Todo ello para permitir explicar el mecanismo por el cual los tratamientos farmacológicos y las terapias cognitivo/conductuales son capaces tanto de mejorar la signo/sintomatología como de retardar la progresión de las enfermedades, aún las de base genética sólida.

El uso racional de los psicofármacos ya iniciado el siglo XXI, implica un cambio fundamental respecto de las posiciones, prácticas, interpretaciones y doctrinas que imperaron desde su introducción como grupo terapéutico en la década del 50. Los primeros psicofármacos (neurolepticos, antidepresivos tricíclicos, IMAO, litio) fueron descubiertos en buena medida por casualidad (*serendipity*), como efectos colaterales de medicaciones utilizadas con otros propósitos (antihistamínicos y tuberculostáticos). A partir de mediados de la década del 80, dejan paso a nuevos productos obtenidos por “diseño molecular” en los que se caracteriza en primer término el *target* molecular al que el fármaco se deberá fijar (*binding*). Luego de la obtención de gran cantidad de compuestos por química combinatorial y su “tamizado” por procesos de separación de alta eficiencia (HTSS), se definen compuestos “líderes” para luego caracterizar su acción (agonista, agonista parcial, antagonista competitivo o no competitivo) así como los efectos derivados de la acción, tanto a corto como a largo plazo en modelos simples (estructuras subcelulares, células, tejidos, órganos y sistemas) y en organismos complejos (animales, en la farmacología preclínica, y seres humanos, en la farmacología clínica).

En buena medida, la búsqueda de recursos terapéuticos para el tratamiento de las enfermedades mentales se asocia con los avances importantes de las disciplinas neurobiológicas y psicológicas que permiten una

mejor comprensión de los mecanismos por los cuales el SNC controla la conducta.

Niveles de acción

El estudio de los niveles de integración desde las estructuras moleculares hasta los organismos adaptativos complejos (Murray Guellmann) no es de interés exclusivo para la “neurofilosofía”, sino que tiene implicancias de todo tipo, en particular, para comprender la fisiopatogenia de los trastornos psicopatológicos, conformar la base de las clasificaciones diagnósticas y encarar racionalmente las terapias de base psicológica y farmacológica. En este sentido, la neurociencia involucra la integración de los distintos niveles en un enfoque multidisciplinario de la investigación y el modelaje de los datos obtenidos en las investigaciones experimental y clínica (Zieher 1993, 1994 Zieher et al., 1991).

En el *Human Brain Project* (Markrm, 2012) se esquematizan los niveles de funcionamiento cerebral en los siguientes estamentos:

- Genes: ADN y secuencias proteicas.
- Moléculas: receptores, canales, enzimas y proteínas estructurales con su correspondiente fisiología y farmacología, moduladores, hormonas, neurotrofinas y factores de transcripción.
- Organoides: sinapsis, mitocondrias, microtúbulos, registro de corrientes sinápticas y potenciales.
- Microcircuitos: estructura e imagenología de patrones sinápticos, farmacología sináptica, patrones de descarga de los potenciales de acción.
- Compartimientos neuronales: imagenología tridimensional de terminales axónicos, conos de crecimiento, dendritas, espinas dendríticas y localización tridimensional de los organoides y microcircuitos

sinápticos.

- Células nerviosas: morfología e imagenología funcional tridimensional de las células, registros electrofisiológicos de los patrones de descarga de los potenciales de acción y corrientes de membrana.

- Regiones específicas: citoarquitectura de las capas y columnas funcionales, localización de los receptores para los distintos neurotransmisores, mapas anatómicos, fisiológicos y metabólicos.

- Sistemas distributivos: las redes neuronales estudiadas con procedimientos electrofisiológicos, imagenológicos y de histoquímica funcional. Este nivel conforma lo que en la actualidad se designa como nivel conectómico.

- Conducta: cuantificación de las performances conductuales con procedimientos de monitoreo en vídeo y testeo de fármacos.

Si bien estos niveles se refieren esencialmente a la investigación experimental, también tienen su correspondiente correlato en la investigación clínica y la aplicación terapéutica de distintos procedimientos farmacológicos, psicoterápicos, neuroquirúrgicos, entre otros (Zieher et al., 1991).

Los sistemas dinámicos no lineales y el procesamiento de información por el SNC

La resistencia es una medida de cuánto cambia un sistema bajo efecto de una perturbación. Si el sistema cambia significativamente es “flexible”, lo que marca su capacidad de adaptación al cambio.

La resiliencia es una medida de la extensión o grado de recuperación luego de la remoción de la perturbación o fuente del cambio.

Los sistemas biológicos tienden a adaptarse (flexibilidad, alto grado de caos) y a

recuperarse (resiliencia, alto grado de anti-caos). Si el sistema se adapta al cambio o perturbación crónica y la adaptación perdura, es plástico, propiedad fundamental del tejido nervioso en sus distintos niveles de organización. De ahí que la neuroplasticidad incrementa la resiliencia, y el sistema flexible es más resistente: tolera mejor el cambio. Los fenómenos de plasticidad juegan en los dos sentidos: pueden ser favorables al organismo y su capacidad de adaptación (memoria, aprendizaje, creatividad, etc.) o pueden ser perjudiciales cuando estabilizan una situación patológica (envejecimiento patológico, dolor neuropático, epilepsia, Parkinson, etc.).

Muchas propiedades de los sistemas biológicos (Coffey, 1998) como la “creatividad” de los seres humanos no se desarrollan de una manera lineal o continua, sino por un desarrollo “todo o nada” llamado dinámica no lineal que incluye al estudio del caos. Los abruptos cambios que caracterizan a los sistemas “no lineales” se designan propiedades emergentes. En estos sistemas no lineales, pequeños cambios en las condiciones iniciales, por ejemplo la administración de LSD-25 en muy pequeñas dosis pueden tener grandes consecuencias, muchas veces no esperables, en la condición final (alucinaciones visuales).

El cerebro exhibe en sus registros de electroencefalograma (EEG) dinámica no lineal: la interacción de billones de neuronas que interactúan por comunicaciones célula-célula forman un “sistema colectivo” que emerge como más que la suma de sus neuronas individuales. Las interacciones neuronales autoorganizadas dentro del cerebro responden al ambiente externo (entorno) formando redes neuronales dinámicas que colectivamente almacenan, procesan y emiten rápidamente grandes canti-

dades de información, lo que se manifiesta entre otros, en la conciencia reflexiva (*consciousness*) y la creatividad.

Las interacciones del entorno con el cuerpo y el cerebro resultan en la autoorganización de redes interactivas que poseen nuevas propiedades colectivas. Si las interacciones entre unidades individuales son muy “fuertes”, la red de procesamiento sistémico es ordenada y rígida, poco apta para responder a las situaciones cambiantes del entorno (demasiado orden). Si las interacciones son demasiado débiles (escaso orden), el sistema tiende a la dispersión y se vuelve desorganizado en su conducta por la falta de retroalimentación entre las unidades. Un sistema dinámico, al revés de los anteriores, varía en el grado de interacción entre las unidades individuales dada la diversidad de las redes colectivas (por ejemplo, las redes neuronales), lo que provee al sistema de plasticidad para adaptarse rápidamente a las situaciones cambiantes del entorno.

En conclusión, los sistemas biológicos evolucionan a una unión de orden y aleatoriedad, por lo que se encuentran en el “filo” del caos o en la interfase entre orden y caos (caos y anticaos).

La integración mente/cuerpo

El problema mente-cuerpo (*mind-body*) conforma el núcleo central de las discusiones en las ciencias naturales y sociales (Dubrovsky, 1990). A partir de las concepciones del dualismo cartesiano, evidentemente una pseudosolución del problema, una serie de eventos, particularmente en el campo de la neurología, fuerzan a reconsiderar posiciones; en especial, a quienes no consideran al cerebro como el órgano de la mente.

Los síndromes de desconexiones parciales o totales dentro o entre los hemisferios cerebrales brindan ejemplos que no “encajan” en las concepciones dualistas. Por ejemplo, los síndromes de alexia sin agrafia, esto es, pacientes capaces de escribir pero incapaces de leer y comprender lo que escribieron. “Los neurofisiólogos se dan cuenta de que el SNC es solo un subsistema de todo el animal -si bien el más interesante de todos- y los psicólogos se dan cuenta de que los animales reales no son cajas negras” (Bunge 1983, 1990). Ello se traduce en una integración que ocurre tanto desde el nivel molecular y celular (la neurona) como desde la conducta, y que las separaciones (paredes al decir de Bunge, 1980) “no se dan en la naturaleza sino en la filosofía y en la teología”.

La neurociencia moderna y, particularmente, la década del cerebro que concluyó con el milenio prácticamente han decretado la muerte del dualismo cartesiano. Damasio, en su libro «El error de Descartes-La razón de las emociones» (1996), al describir los mecanismos neurobiológicos de las emociones y la lectura que hace el cerebro de las mismas (sentimientos), considera que el “error de Descartes” es la separación abismal entre el cuerpo y la mente. En este caso, el sentimiento (*feeling*) no es otra cosa que la lectura que hace el cerebro de la emoción y el tomar conciencia o conocer el sentimiento de dicha emoción. Todo lo cual conforma la conciencia reflexiva de la emoción. Esto es, una parte del procesamiento de la conciencia que hace el cerebro. Estos tres niveles entrelazados de procesamiento descritos en este caso para las emociones, el procesamiento neurobiológico, la emoción y el sentimiento, valen también para todas las otras actividades mentales que el cerebro procesa.

La conciencia reflexiva o conciencia de sí mismo es la lectura de la mente por la que se toma conocimiento de lo que se piensa y se dirige o enfoca la atención hacia ideas, objetos u objetivos determinados. La conciencia reflexiva es característica del ser humano, lo que fue primeramente reconocido por Aristóteles al plantearse la dificultad de conocer lo que sabemos, lo que pensamos y el tomar conciencia de nosotros mismos (véase en este mismo volumen el capítulo de Teoría de la mente). Se encuentra expresada de modo más rudimentario en los primates superiores. En un nivel sociológico, esta conciencia reflexiva, nos permite a través del “conocerse a uno mismo” tomar conciencia de lo que piensan o sienten los demás y, por inferencia, generar una “conciencia moral” fundamental para la convivencia social.

La lectura de la mente y el autismo

Las personas con trastornos autísticos son incapaces de “leer la mente”, una habilidad ubicua y común entre los humanos y necesaria para las interacciones sociales comunes. El defecto más relevante del autismo es un déficit devastador en el insight social humano que se refiere como “ceguera mental” (*mind blindness*, Baron Cohen, 1995). La “teoría de la mente” o “mentalización” presupone que los individuos normales al poseer la capacidad de “leer la mente” atribuyen estados mentales a sí mismos (*self*) y a los otros, lo que les permite explicar y predecir la conducta (y el pensamiento) de los otros sobre la base de sus propios pensamientos y sentimientos. En la hipótesis de la ceguera mental del autismo, Uta Frith (2001) considera, basándose en resultados de neuroimagenología, que la alteración es resultante de la

disfunción de un circuito dedicado a procesar los mecanismos neurocognitivos responsables de la lectura de la mente.

Bases biofísicas de la actividad mental y la conciencia reflexiva

La emergencia de la mente como producto del procesamiento cognitivo (nivel cognoscitivo) es difícil de caracterizar físicamente, pero se asume que es la consecuencia del desarrollo en redes neuronales de los circuitos de procesamiento cerebral y en particular, las conexiones córtico-subcorticales en cuatro sectores que procesan distintos tipos de información, desde los ingresos sensoriales hasta el SNC y de este hacia las salidas mentales, ejecutivas, creativas, etc. Predomina el concepto de que no son núcleos específicos los que procesan la información sino circuitos dedicados conformados por redes neuronales que procesan en serie y envían (en paralelo) una enorme cantidad de proyecciones colaterales a diferentes áreas o circuitos que procesan los distintos componentes que en su conjunto, derivan tanto en la salida psicológica o motora como en la lectura de la misma que hace el cerebro (conciencia reflexiva).

Los nativistas consideran que existiría un nivel fundamental como atributo físico de todo organismo, aun de los más primitivos carentes de SNC (por ejemplo, amebas o paramecios) que poseen respuestas compatibles con una conducta «inteligente» primitiva o protopsiquismo. El fundamento biofísico, por el cual los organismos unicelulares pueden generar respuestas adaptativas a distintos tipos de estímulos y en los organismos adaptativos complejos en particular el ser humano, si bien de complejidad dispar, se vinculan con ondas de calcio que

recorren el citoplasma, y que el sistema del citoesqueleto procesaría información en los microtúbulos al estilo de la “computación cuántica”, distinto del procesamiento neurofisiológico. Hameroff y Penrose consideran que computaciones cuánticas podrían subyacer a la conciencia reflexiva. Los microtúbulos y los neurofilamentos que conforman el citoesqueleto neural en su interior, permiten el ordenamiento de moléculas de agua, dándose las dos situaciones (coherencia cuántica y colapso) predichas por la teoría cuántica.

A nivel neuroquímico se ha vinculado el estado consciente con la innervación colinérgica central y el procesamiento a través de receptores colinérgicos-muscarínicos preferentemente localizados en las grandes células piramidales de la corteza cerebral y del hipocampo. Los receptores muscarínicos podrían modular los eventos cuánticos que ocurren en los microtúbulos dendríticos a través de los estados de fosforilación de la proteína MAP2, la que sufre procesos de degradación y posiblemente defosforilación durante el curso de la formación de la memoria en parámetros temporales compatibles con la ventana de tiempo en que se procesa dicha información (500 mseg). La alteración de la innervación colinérgica en la enfermedad de Alzheimer y sus consecuencias en la memoria y la cognición sustentan esta “hipótesis colinérgica”.

En las hipótesis constructivistas se considera que la atención y la lectura de la mente (o conciencia reflexiva) es propiedad emergente de la organización en redes neuronales del cerebro y el barrido que las ondas de alta frecuencia (30 a 70 Hz) realizan tanto desde el tálamo hacia la corteza como entre los distintos sectores de la corteza (sensoriales, motores y asociativos) ya que la extensión y la ramificación de las

proyecciones dendríticas guardan clara correlación con fenómenos cognitivos (ingreso y consolidación de la memoria, de las destrezas sensorio-perceptuales y motoras).

En el estado 2 del sueño noREM los husos del sueño (*sleep spindles*) intervienen en el proceso de consolidación de las memorias sensorio-perceptivas o de las destrezas motoras adquiridas en la vigilia y median cambios plásticos en la química (ingreso de calcio y activación de genes de respuesta temprana) y estructuras de las células que procesan esa información.

El *binding problem*

Cuando el cerebro procesa información sensorial los eventos neurofisiológicos procedentes de las cortezas sensoriales primarias deben unirse en una coincidencia temporoespacial para la generación de “percepciones unitarias”. Esta unión (*binding*) de información procedente de distintas áreas del cerebro se correlaciona con coincidencias de fase en las descargas neuronales (*firing*) que serían entonces, fundamentales para la generación del *binding*. Las descargas de alta frecuencia que barren al estilo de un *scanner* la corteza cerebral y buena parte de las estructuras subcorticales (tálamo, hipocampo, tallo cerebral) tienen un correlato fisicoquímico con la actividad eléctrica sustentada en ondas de calcio que se desplazan a esa misma frecuencia a lo largo de las estructuras gliales y neurales a través de hendiduras sinápticas (*GAP junctions*). Dado que estas ondas modifican el contenido de calcio extracelular del cual depende el gatillado de los procesos de fusión y exocitosis en la descarga de los neurotransmisores por los terminales presinápticos, se comprende que las citadas ondas puedan actuar como sincronizadores

de la actividad cerebral y colaborar en el proceso de *binding* temporoespacial en un proceso de detección de coincidencias. El rol de la astrogliá que conforma más del 70% de la población celular del SNC, sería fundamental para este proceso de propagación de señales a través de redes astrocitarias.

El monismo psiconeural emergentista de Bunge

Bunge (1980 a,b,c) formula una posición que se define como “monismo psiconeural emergentista” sobre la tesis de que el sistema nervioso es un supersistema compuesto de subsistemas especializados de los cuales “emergen” propiedades que los caracterizan. El origen y el destino final (*target*) de la experiencia, así como el proceso que los vincula, conforman la manera de estudiar racionalmente la psicología de la conducta, de la cognición o de las experiencias emocionales. Así, cualquier cosa concreta es tanto un sistema como un componente de un sistema. Un ser humano es un componente de varios sistemas sociales y está integrado por un número de macrosistemas (entre otros, el sistema nervioso) compuestos de subsistemas más pequeños: tejidos y órganos, células y componentes subcelulares y moleculares. En esta estructura jerárquica se puede, desde el hombre, “ascender” hasta el sistema mundial (o planetario) o bien “descender” hasta los niveles de subsistemas celulares y sus componentes moleculares o submoleculares.

Los sistemas de cualquier nivel dado tienen propiedades en común con sus componentes y otras que no poseen estos últimos: estas son las **propiedades emergentes**. Así por ejemplo, un sistema neuronal tiene una conectividad inexistente en cada uno de sus componentes. En el esquema de nive-

les, la **mente emerge a partir del nivel cognoscitivo y constituye el *output* del sistema junto con las salidas somática y visceral.**

Natura y nurtura

Las conductas y los procesos evolutivos se vinculan tanto con los genes (natura) como con el entorno (nurtura) o ambiente (Dubrovsky, 1993). Es totalmente falso y carente de sentido asignar porcentajes y afirmar que, por ejemplo, una conducta A es 40% genética y 60% ambiental. Los factores genéticos y ambientales interactúan para crear una totalidad que es imposible romper o reducir a componentes separados. Fenotipo: todos los aspectos de un organismo que están por debajo o por arriba del material genético. La interacción entre un fenotipo dado de un organismo en función del entorno es una norma de reacción.

Norma de reacción: es el mapeo del entorno al fenotipo que es característico de una particular constitución genética. El genotipo no especifica una única dirección o destino de desarrollo sino que especifica una norma de reacción, esto es, una conducta de desarrollo diferente en diferentes entornos. La norma de reacción describe diferencias entre interacciones genotipo-entorno. El desarrollo no es solo un proceso cuantitativo sino que involucra transformaciones o transiciones, por ejemplo, entre los procesos sensoriomotores (que aparece antes) y la conducta cognitiva que es posterior.

Dos fuerzas que interactúan en el fenotipo determinan las variaciones totales: iguales genes más diferentes ambientes de desarrollo generan fenotipos diferentes. Hay diferentes genotipos con el mismo ambiente de desarrollo en la población promedio.

Heredabilidad (H): es la proporción de variabilidad de un trazo en una población dada que es variancia genética:

$$H = \frac{\text{Variancia genética}}{\text{Variancia genética} + \text{variancia ambiental}}$$

Si $H = 100\%$: toda la variancia de la población es genética. Por debajo del 100% aparecen características como la altura, el peso, el volumen, la actividad metabólica y los trazos conductuales. Algunos como el lenguaje hablado específico o la afiliación política o religiosa tienen heredabilidad nula. Es falso que en una heredabilidad alta (90%) es inútil cambiar el entorno porque “el gen determina el trazo”. Un ejemplo lo constituye el síndrome de Down (trisomía del cromosoma XXI), una enfermedad de alta heredabilidad en la que el “ambiente enriquecido” a través de procedimientos psicoterápicos conductuales permite incrementar las capacidades cognitivas defectuosas llevando a una importante modificación de las destrezas motoras y de la sociabilidad en estos chicos portadores de la alteración genética.

Familiaridad no es heredabilidad

Por ejemplo, las trazas de religión o política entre padres e hijos son familiares, pero no hereditarias. La confusión aparece cuando se califica, por ejemplo, que si un hijo bebe es porque su padre es bebedor (trazo genético). Sin embargo, nadie dice que si padre e hijo son católicos eso está determinado en los genes. Heredabilidad se toma erróneamente como insensibilidad a cambios ambientales y es habitual que se confunda el significado que se le da habitualmente con su fundamento técnico (se confunde cajeros con dinero). Lo peor es la falsa dicotomía entre natura y nurtura como entes separados o separables. Natura y nurtura son formadores del desarrollo insepara-

bles e interactivos. El genotipo es fijo, mientras que el fenotipo se desarrolla y cambia continuamente.

El organismo es el resultante de procesos de desarrollo que ocurren en una secuencia histórica de entornos. En cada instante del desarrollo que continúa hasta la muerte la etapa siguiente es consecuencia del estado biológico precedente que incluye tanto los genes como los entornos físicos y sociales en los que se encuentra el individuo.

Dubrovsky (1993) concluye: **“El primer principio de la genética del desarrollo es que cada organismo es el producto único de la interacción entre genes y entorno en cada etapa de la vida”**.

Niveles de acción de los psicofármacos

Las acciones de los psicofármacos al igual que las de cualquier otro fármaco, se pueden valorar en distintos niveles. Según sea el punto de la cadena de eventos en el cual se efectúa la medición (capacidad de fijación a un receptor especial o *binding*, activación o inhibición de unidades catalíticas y su repercusión en los niveles de los segundos mensajeros como el AMPc, producción de las respuestas celulares o efecto propiamente dicho y sus consecuencias sobre el organismo entero, etcétera), se tendrán los llamados niveles de acción de fármacos: molecular, celular, tisular, orgánico y sociológico (interacciones entre organismos) (figura 1).

Para el caso particular de los psicofármacos Gray, en 1982, postula cuatro niveles: bioquímico, fisiológico, cognoscitivo y psicológico. Si se toma como ejemplo los ansiolíticos de tipo benzodiazepínico pueden distinguirse los niveles que muestra la figura 1.

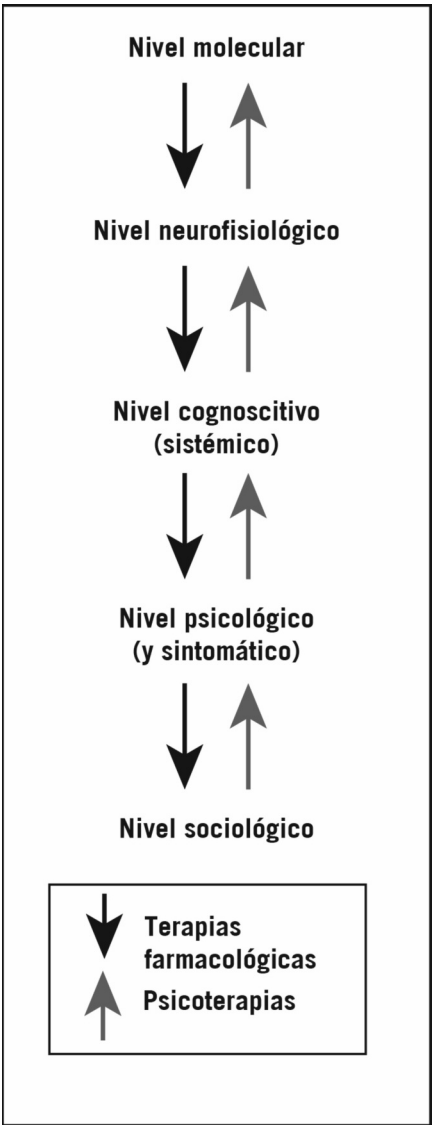
1. Nivel bioquímico: las benzodiazepinas

(BDZ) actúan a nivel del complejo receptor al GABA fijándose en un sector específico del mismo, que modula la transferencia del cloro al interior de la célula a través del canal iónico que forma parte de ese receptor (canal aniónico intrínseco).

2. Nivel fisiológico: la interacción en el nivel molecular antes descripta altera el flujo de impulsos nerviosos en circuitos neuronales del hipocampo y subiculum que integran redes distributivas que participan del procesamiento del miedo y la ansiedad.

Figura 1

Niveles de acción de los psicofármacos



3. Nivel cognoscitivo: se entiende por tal el procesamiento de la información por las redes y los circuitos neuronales, con sus respectivos *inputs* (ingreso de la información) y *outputs* expresados en eventos psicológicos y somáticos. La información que los circuitos neuronales del hipocampo y subiculum procesan, establece comparación entre los eventos actuales y los eventos esperados. Cuando la comparación no se adecua a la expectativa, se activa un “sistema inhibitorio de conducta” que suprime la actividad motora e incrementa el alerta y la atención al medio ambiente.

4. Nivel psicológico o experiencia subjetiva: esos efectos son vivenciados o asumidos por la persona como ansiedad. Las BDZ, al suprimir la activación del “sistema inhibitorio de conducta”, contrarrestan la ansiedad, y dan como resultado su acción tranquilizante o ansiolítica. Los eventos en el nivel psicológico “emergen” en el nivel sociológico como conductas o cambios conductuales susceptibles además de modificar o ser modificados por el medio ecológico en el que se ubican la persona y su entorno social (nivel sociológico). El mismo autor (Gray) en una moderna revisión (2016) considera que los eventos moleculares (genómicos y epigenómicos), generan proteínas diferentes que incorporadas a los sistemas de procesamiento de información (nivel de procesamiento sistémico) generarán endofenotipos distintos que alteran el procesamiento de las diferentes salidas del SNC y que se combinan como rompecabezas generando los patrones de comportamiento que nos individualizan como personas.

Es importante reconocer que estas acciones ocurren prácticamente de manera simultánea, aunque en el orden lógico dado por la relación de precedencia. Los diversos niveles se influyen y determinan los unos a los

otros. La relación entre niveles en la “jerarquía” o “estructura de niveles” (Bunge 1980 a,b) está dada por el hecho de que los elementos de un determinado nivel pertenecen a los niveles precedentes. Esta estrategia de análisis multinivel es capaz de aglutinar los estudios de neurociencia y psicología y, de este modo, se convierte en la “única manera capaz de llenar el vacío entre la neurona y la mente”, al decir de Bunge (1980 a,b).

La interpretación en niveles del mecanismo de acción de los psicofármacos, desde su interacción molecular hasta su expresión en el nivel conductual, se correlaciona con el mecanismo de sentido secuencial inverso, por el cual las alteraciones provocadas en los patrones de conducta se traducen en cambios biológicos detectables, aún en el nivel molecular. Para el caso utilizado como ejemplo, el de los mecanismos por los cuales las BDZ producen sus efectos característicos, se ha demostrado (Izquierdo y Medina) que el estrés agudo y crónico en el animal de experimentación, sometido a pruebas de natación forzada o choque eléctrico en las patas (“estrés ineludible”), así como diversos procedimientos de aprendizaje instrumental, es acompañado por cambios en la densidad (Bmax) de receptores a BDZ en la corteza cerebral e hipocampo, así como de alteraciones en ligandos endógenos (moléculas que se fijan a ese receptor con efecto agonista o agonista inverso) en la amígdala, la corteza cerebral y el septum. También comprobaron que los procesos de retención de memoria para las tareas de aprendizaje evitativo del estrés (*avoidance*) fueron significativamente menores luego de la administración de flumazenil, un fármaco antagonista específico de los receptores benzodiazepínicos. Es decir, que el animal de laboratorio con la administración del

antagonista dejaba de retener en su memoria las conductas evitativas que le permitían escapar al estrés.

Es dable pensar, entonces, que los diferentes procedimientos conductuales o psicoterápicos que previenen la percepción o elaboración (procesamiento) de nuevos factores, endógenos o exógenos, generadores de trastornos psicopatológicos, o que modifican los ya existentes deben, necesaria e ineludiblemente, transducirse en cambios o alteraciones biológicas. Con lo cual, se concede sustrato biológico a los resultados de la psicoterapia, en contra de la suposición, no por difundida menos equivocada, de que solo los tratamientos farmacológicos son “biológicos”. También los “placebos” tienen actividad biológica como lo demuestra el desplazamiento de la fijación de raclopride, un agonista dopaminérgico, en el *nucleus accumbens* (NAcc) medido con técnica de tomografía de emisión de positrones (PET), en pacientes con enfermedad de Parkinson tratados con apomorfina en los que la sustitución de dicho agente dopaminérgico por un placebo (solución salina) induce desplazamientos equivalentes de la fijación de raclopride al NAcc indicando la liberación de dopamina por la administración del placebo y el correlato en los signos y síntomas del Parkinson (efecto o respuesta placebo).

En este sentido, se resalta que el mecanismo de acción en las terapias farmacológicas opera desde lo molecular hacia lo conductual (figura 1); mientras que en las psicoterapias el proceso ocurre en sentido inverso: desde lo conductual y su experiencia subjetiva, hasta los cambios generados a nivel molecular, pasando por los niveles cognoscitivo y neurofisiológico.

Nivel molecular: comprende la interacción droga-receptor, esto es la unión del fármaco

a sus blancos (*targets*) moleculares y las propiedades emergentes derivadas. Los cambios generados de manera rápida (acción) se traducen en respuestas de tipo adaptativo por lo cual involucran cambios de la neuroplasticidad que pueden ocurrir en distintos niveles: regulación ascendente o descendente de sitios receptores, cambios en segundos mensajeros, activación de factores de transcripción y eventos genómicos relacionados como la síntesis de neurotrofinas y sus receptores que se traducen finalmente en cambios estructurales en neuronas serotoninérgicas del hipocampo, etc., con aumento de la extensión y ramificación de los árboles dendríticos, de sus espinas y de la conformación de circuitos locales de procesamiento todos ellos conformando los cambios plásticos o adaptativos gatillados por la acción inicial de los fármacos.

Descubrimientos recientes sugieren que la medicación antidepresiva y las terapias electroconvulsivas actúan por medio del incremento en la producción de los factores neurotróficos propios del cerebro. Jakobs et al. (2000) y su grupo de la Universidad de Princeton encuentran por último, un incremento en la neurogénesis en el hipocampo con aumentos entre el 35 y el 40% en neuronas de neoformación luego de 21 días de tratamiento con antidepresivos en ratas y del 50 al 60% luego de tres sesiones de TEC.

Al establecerse, por estos mecanismos, circuitos nuevos de procesamiento mejora el funcionamiento (nivel neurofisiológico), el procesamiento sistémico (en el nivel cognoscitivo) y aparecen cambios conductuales evidenciados en la mayoría de los indicadores clínicos (nivel psicológico) y de la conducta de la persona y su interacción social (nivel sociológico).

El concepto de resiliencia vinculado al de “salud neuronal” entendido como la capacidad de un sistema u organismo para recuperarse de los efectos provocados por estímulos aversivos repetidos, se da también en los distintos niveles de integración, tanto a nivel molecular, celular, cognoscitivo (procesamiento sistémico) y conductual. Por otra parte, considerando la fisiopatología de la depresión en el nivel de los factores neurotróficos y su expresión génica se concede sustrato neurobiológico a los mecanismos por los cuales la repetición de episodios de estrés o depresión generan alteraciones que incrementan la vulnerabilidad a la recurrencia o repetición de nuevos episodios, disminuyendo los procesos de resiliencia (fortaleza celular) a nivel celular, sistémico y psicológico. Los efectos adaptativos a nivel neuroendócrino se traducen en la regulación en alta de receptores a glucocorticoides (GR) luego del tratamiento con antidepresivos, lo que al normalizar el mecanismo negativo de retroalimentación (supresión a la dexametasona) producen un descenso de los niveles aumentados de cortisol, ACTH y CRH con normalización del eje hipotálamo-pituitario-adrenal (HPA) y sus consecuencias en los distintos procesos neurobiológicos y psicológicos que dicho eje procesa.

Nivel neurofisiológico: Corresponde a las respuestas a nivel celular generadas por la acción molecular de los fármacos y sus respectivas propiedades emergentes. En este nivel, la acción de los neurotransmisores y los factores neurotróficos se evidencia en los cambios o efectos fisiológicos, en las descargas (*firing*) de las neuronas de origen de la innervación aminérgica central y en sus prolongaciones y terminaciones axónicas. Estos cambios se manifiestan luego en el procesamiento sistémico. Debe tenerse

muy en cuenta que las neuronas procesan en serie y en paralelo y que este proceso, que es simultáneo, genera a su vez cambios tanto en el *output* como en el *input* de cada elemento neuronal. En general, los efectos agudos o tempranos llevan a una disminución de la frecuencia de descarga de los núcleos adrenérgicos y serotoninérgicos centrales con reducción de la síntesis y el recambio neuronal de noradrenalina (NA) y serotonina (5-HT). En los tratamientos prolongados, retorna la frecuencia de las descargas del *locus coeruleus* a la normalidad y aumenta la descarga de los neurotransmisores por estímulo nervioso lo que coincide temporalmente con la eficacia terapéutica en la normalización de los signos y síntomas de la depresión.

La actividad rítmica de las células de origen de la innervación serotoninérgica (núcleos del Rafe) también se incrementa como consecuencia de los efectos a largo plazo por el mecanismo antes descripto a nivel molecular. Si se considera que cada neurona serotoninérgica del Rafe genera 500 000 varicosidades (o sitios de liberación sináptica de 5-HT) ampliamente distribuidos en todo el SNC y con máxima densidad en el cerebro límbico de primates, y que cada neurona de la corteza prefrontal recibe no menos de 200 varicosidades serotoninérgicas, se comprende el importante papel transmisor o modulador que desempeña la 5-HT en amplios volúmenes del cerebro.

También, la actividad rítmica se proyecta hacia el núcleo *núcleo accumbens* (Nacc) donde modula la liberación de dopamina (DA) y genera la activación de un circuito de recompensa que confiere propiedades placenteras a las experiencias motoras o psíquicas. Todo ello, unido (*binding*) por las actividades electrofisiológicas propias de las ondas de alta frecuencia que, se

cree, intervienen en el procesamiento de la conciencia reflexiva. Los antidepresivos, sean inhibidores específicos de la recaptación de serotonina (ISRS), como los inhibidores de la MAO y las terapias de tipo TEC, al incrementar la producción y liberación de 5-HT, el crecimiento y diferenciación de las proyecciones dendríticas y sus espinas y actuando a través de este sistema integrador promueven la mejoría del estado de conciencia reflexiva vinculado con el procesamiento de la emoción y del estado afectivo que acompaña a los sentimientos.

Nivel cognoscitivo: el procesamiento de la información por los circuitos aminérgicos y las neuronas productoras de CRH se expresan en cambios adaptativos de conducta (centrales) y mecanismos periféricos de adaptación (glucocorticoides, catecolaminas), los que se valoran como eventos psicológicos y somáticos. Los circuitos anteriormente citados establecen vinculación entre *inputs* estresantes de origen endógeno (por exageradas y contraproducentes reacciones defensivas) o de origen exógeno, que se expresan (*output*) en profundos cambios del estado tímico, con depresión y/o angustia. La modificación cuali o cuantitativa que los antidepresivos ejercen en dichos sistemas llevan a enfrentar con mayor eficacia el estrés crónicamente repetido. Esa capacidad de enfrentar o adaptarse mejor al estrés (*coping behaviour*) sería el mecanismo cognoscitivo básico de acción de la medicación antidepresiva. Los modelos animales de depresión, farmacológicos o conductuales han contribuido y lo siguen haciendo a las investigaciones sobre los mecanismos de acción de las drogas antidepresivas. Luego de la administración crónica, los antidepresivos producen múltiples cambios en diversos sistemas neuronales. En el intento de establecer el significa-

do funcional de estos cambios, debe tenerse en cuenta la incapacidad de las drogas antidepresivas para elevar el tono humoral en las personas no deprimidas, lo que constituye un apoyo adicional a lo expuesto anteriormente sobre el hecho de que la medicación solo actúa sobre la reacción propia del organismo.

Solo resultan aplicables, en este sentido, aquellos modelos animales que mantienen las condiciones anormales provocadoras del cuadro, durante los períodos extensos necesarios para evaluar los efectos crónicos de los fármacos antidepresivos. Solo algunos de los modelos animales cumplen con tales requisitos, entre otros, los de desesperanza adquirida (*learned helplessness*). Se ha progresado poco en el desarrollo de antidepresivos que muestren perfiles farmacológicos específicos para el tratamiento de grupos particulares de pacientes. Esto, en buena parte, se explica porque la especificidad solo corresponde al evento inicial gatillado por el fármaco de acuerdo con su mecanismo primario de acción (bloqueo de la captación neuronal, inhibición de la MAO, etcétera). Por el contrario, luego del tratamiento crónico, la mayor parte de las evidencias indica que la especificidad farmacológica se pierde, ya que los eventos a nivel celular parecen unificarse o confluir en las mismas vías o efectores finales generadores de los eventos neuroplásticos subyacentes al efecto final del fármaco.

Las implicancias derivadas de este concepto se aplican tanto a la interpretación fisiopatológica como al diagnóstico, el pronóstico y el tratamiento de los cuadros depresivos.

Nivel psicológico, su evaluación clínica: los cambios en el procesamiento de la información por el SNC inducidos por la terapéutica antidepresiva se expresan (emergen) en el nivel psicológico como cambios subjetivos

vos que pueden evaluarse objetivamente mediante escalas de depresión estandarizadas y validadas como las de Hamilton, Montgomery Asberg (MADRS), Beck, etc. Los cambios se expresan también en el nivel somático, dado el papel fundamental que cumple el SNC en la regulación de las funciones corporales viscerales y de los subsistemas de menor nivel.

Nivel sociológico: las alteraciones conductuales se expresan, a su vez, en la interrelación (en los dos sentidos) del paciente depresivo con su entorno social. Las particularidades de las situaciones familiares, laborales, institucionales y de índole socio-cultural pueden operar en los dos sentidos, con lo que resulta posible, entonces, que actúen como factores depresógenos o, por el contrario, que al encarar el tratamiento antidepressivo, operen como elementos favorecedores de la recuperación. Así, al cambiar la relación con las condiciones desfavorables del entorno y su repercusión sobre el psiquismo, mejora el procesamiento de los factores estresantes cuya repetición crónica forma una de las bases de la enfermedad afectiva. La propiedad emergente del nivel psicológico es la conducta. A su vez, las propiedades emergentes del nivel sociológico (socio-cultural, económico, ecológico, etcétera) cumplen un papel relevante tanto en la génesis del cuadro depresivo, como en las tentativas terapéuticas para su corrección. De este modo puede entenderse que en las depresiones de base ecológica (depresión estacional: *winter depression*) los medios que tienden a corregir o modificar el procesamiento de esos factores, tales como la luminoterapia o la administración de beta-bloqueantes (propranolol) de corta vida media a las 5.30 - 6.00 a.m. para adelantar el descenso de la melatonina que acompaña el amanecer,

puedan ejercer un importante papel en el tratamiento exitoso de esas condiciones.

Enfoque biopsicosocial

Así como el enfoque en niveles permite comprender el mecanismo de acción de los agentes antidepressivos desde su primera acción (molecular) hasta la expresión en el nivel clínico y social, los factores “depresógenos” pueden, por un mecanismo secuencial inverso, actuar desde cualquiera de estos niveles para inducir cambios a nivel molecular, en los diversos procesos que caracterizan la neurotransmisión aminérgica; o cambios neuroendócrinos con expresión en el eje HPA o del estrés, que repercuten en el trofismo neuronal al igual que los cambios generados en la actividad de los factores neurotróficos, tanto de los ligandos, como de sus sitios receptores y que se traducen en el desarrollo y mantenimiento de las proyecciones dendríticas y sus espinas.

Se concluye en que el mecanismo de acción de los psicofármacos debe integrarse en un modelo sistémico que encara al hombre como una entidad biopsicosocial. El enfoque multinivel permite la integración racional entre las terapias y sus diferentes modos de acceso: lo biológico, punto inicial de acción de la medicación antidepressiva; lo psicodinámico, es decir, las psicoterapias en sus diversas técnicas; y lo social, el entorno familiar, laboral, institucional y sociocultural del paciente depresivo y la necesidad de su correcta inserción al mismo.

La integración sistema nervioso, cuerpo y entorno

En el modelaje de los sistemas computacionales del tipo “neural” se consideran los siguientes niveles de jerarquías en la

estructura y función del SNC (figura 2).

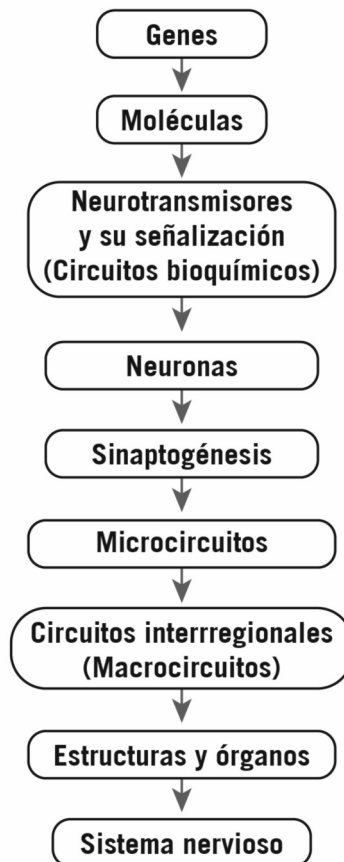
Se debe destacar en este esquema, operativo para los diseñadores de sistemas computacionales, el rol fundamental de los sistemas locales o espacialmente restringidos: sinapsis y estructuras post sinápticas que conforman microcircuitos que a su vez se relacionan con los árboles dendríticos de otras neuronas para conformar circuitos locales. Esto ejemplifica muy bien el hecho de que existen sistemas dentro de cada nivel de procesamiento para finalmente conformar el “supersistema” integrador

(SNC), esto es, el cerebro.

Hasta aquí, el sistema es operativo entendido como unidad de procesamiento central que usa señales ingresantes (*inputs*) tanto del entorno como del estado interno del organismo para planificar conductas que egresan (*outputs*) como comandos motores para la ejecución de los planes (figura 3). Pero las conductas adaptativas, esto es, aquellas conductas que permiten incrementar la supervivencia del animal y su reproducción (especie) no pueden quedar restringidas a un enfoque primario en el

Figura 2

Organización estructural de los niveles del sistema nervioso central

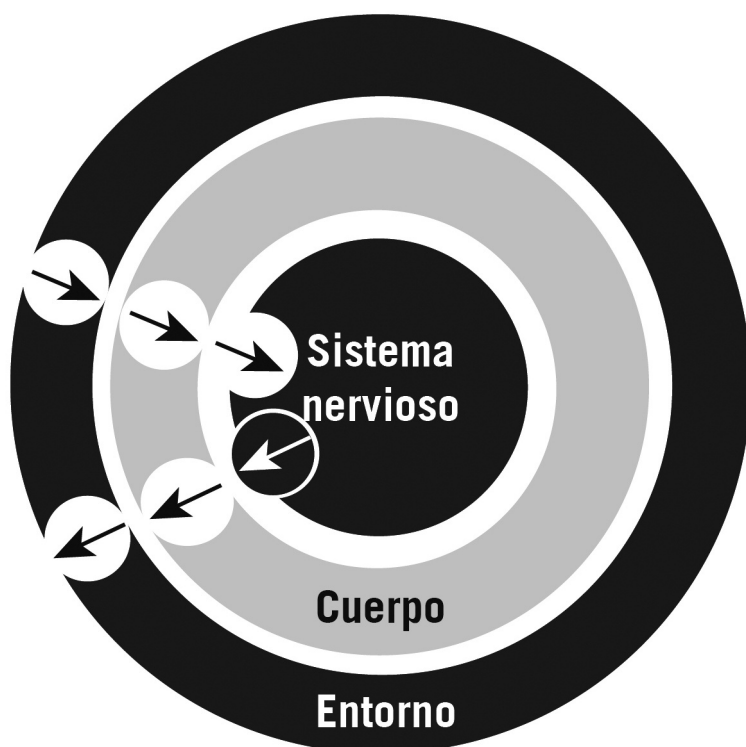


SNC (figura 1- 3A) sino que deben necesariamente involucrar las interacciones entre el SNC, el cuerpo y el entorno. Por un lado, el preprocesamiento sensorial y el posprocesamiento motor (figura 3) “filtran” tanto los ingresos como los egresos de información al SNC. Pero además, la coevolución y el codesarrollo del SNC y de la periferia (cuerpo) permiten que ambos “encajen” y se complementen (figura3). La conformación de las estructuras periféricas crea al SNC limitaciones y oportunidades para su control y es afectada por la retroalimenta-

ción, en parte generada por el propio *output* motor. La aparición del entorno que es modelado por el “*output* humano” lleva a la alteración del *input* sensorial y alcanza al SNC en un sentido unidireccional (figura 3). Pero, una visión más ampliada y actualizada (figura 3) permite entender al SNC como incluido dentro del cuerpo y a este incluido por el entorno. Tanto el sistema nervioso como el cuerpo y el entorno son sistemas dinámicos altamente estructurados, ricos y complejos, acoplados el uno con el otro en sentido bidireccional. Las

Figura 3

Supersistema integrador (para su explicación, ver texto).



conductas adaptativas “emergen” de la interacción entre los sistemas y se correlacionan con fenómenos de neuroplasticidad cerebral que le confieren sustrato real (formación de circuitos de procesamiento) con su correspondiente salida conductual.

Conclusiones

La neurociencia de sistemas al encarar la patogénesis de las enfermedades a través de enfoques transdisciplinarios desde lo genético-molecular hasta la biología de sistemas y la salida conductual permiten comprender la neurobiología de las funciones normales y alteradas del SNC desarrollando y correlacionando la estructura y la función de los diferentes sistemas cerebrales, tanto en el neurodesarrollo como en los estados cognitivos, afectivos, de envejecimiento, etc.

En buena medida la búsqueda de los mejores recursos terapéuticos en psicofarmacología se basa en los avances espectaculares de las disciplinas neurobiológicas y psicológicas para comprender los mecanismos por

los cuales el SNC controla la conducta. Los niveles de procesamiento en el SNC conforman un verdadero “árbol” iniciándose en las moléculas, continuando con microcircuitos neurales, árboles dendríticos, neuronas, circuitos locales, circuitos interregionales, circuitos asociativos y SNC. El SNC, por su parte, al evolucionar y desarrollarse junto con la periferia permite que ambos “encajen y se complementen”. La aparición del entorno que es modelado por las salidas emergentes, tanto del sistema nervioso como del cuerpo, lleva a alteraciones del ingreso sensorial y alcanza al SNC en un sentido unidireccional. Una visión amplia, permite entender al SNC como incluido dentro del cuerpo y a este incluido por el entorno como sistemas dinámicos altamente estructurados que se acoplan el uno al otro en sentido bidireccional. A su vez, las conductas adaptativas emergen de la interacción entre los sistemas y el cerebro responde con fenómenos de plasticidad neuronal (formación de circuitos de procesamiento) que permiten otorgar sustrato real a la adaptación con el cuerpo y el entorno.

Bibliografía

- Altar, C.A. Neurotrophins and depression. *Trends Pharmacol Sci* 1999; 20 (2): 59-61.
- Berlucchi, G, Aglioti, S. The body in the brain: neural bases of corporeal awareness. *TINS*. 1997;20 (12): 560-564.
- Bunge, M. Emergency and the mind. *Neurosci* 1980; 2:501-509.
- Bunge, M. From neuron to behaviour and mentation: an exercise in level. In: Pisker, M.M, Williams, W.D editors. *Information processing in the nervous system*. New York (USA): Raven Press; 1980. p. 1-16.
- Bunge M. *The mind body problem*. Oxford (UK): Pergamon Press 1980.
- Bunge M. From mindless neuroscience and brainless psychology to neuropsychology. *Am Theor Psychol*. 1983; 3:113-133.
- Bunge M. De la neurona a la mente. *Bol. Arg. de Psicología* 1990; 3 (3):1-7.
- Chrousos G. Clinical and biochemical manifestations of depression. part I. *N Engl J Med* 1988; (Pt 1) 6: 348-353.
- Chrousos G. Clinical and biochemical manifestations of depression, part II. *N Engl J Med* 1988; (Pt 2), 7:413-420.
- Cooper, J.R, Bloom, F.E, Roth, R.H. *The biochemical basis of neuropsychopharmacology*. 6th ed. New York (USA): Oxford University Press; 1991.

- Dubrovsky, B. Three topics in Bunge's treatise in basic philosophy. The mind body, teleology in health and disease. In: Studies on Mario Bunge's Treatise. Atlanta (USA): Riedel Publishing Company; 1990.
 - Dubrovsky B. Evolution of nervous systems and psychiatry: consequences of the vertical and horizontal duality of the evolutionary process, J Psychiatr Neurosci 1993; 18:245-259.
 - Fost JW. Neural rhythmicity, feature binding, and serotonin: A hypothesis. Neuroscientist 1999; 5:79 85.
 - Gold P, Goodwin F, Duman RS, Heninger GR, Nestler EJ. A molecular and cellular theory of depression. Arch Gen Psychiatry. 1997; 54 (7):597 606.
 - Gray, J.A. The neuropsychology of anxiety. England: Oxford University Press; 1982.
 - Jacobs BL, van Praag H, Gage, FH. Adult brain neurogenesis and psychiatry: a novel theory of depression. Mol Psychiatry 2000;5: 262-269.
 - Markram H. The human brain project. Scientific American 2012; 306: 50-55.
 - Pavcovich, L.A, Cancela, L.M, Molina, V.A, Ramírez, O.A. Chronic stress induced changes in locus coeruleus neuronal activity. Brain Res Bull 1990; 26(2): 17-21.
 - Post, R.P. Molecular biology of behaviour Targets for therapeutics. Arch Gen Psychiatry. 1997;54 (7): 607-608.
 - Quartz, S.R. The constructivist brain. Trends Cogn Sci 1999; 3(2): 48-57.
 - Shepherd, G.M, Mirsky, J.S, Healy, M.D, Singer, M.S, Skoufos, E. The human brain project: neuroinformatics tools for integrating, searching and modeling multidisciplinary neuroscience data. Trends Neurosci. 1998; 21(11): 460-468.
 - Stemberg, E.M. Emotions and disease: From balance of humors to balance of molecules. Nat Med 1997; 3 (3): 264-267.
 - Vetulani, J, Sulser, F. Emotions and disease: From balance of humors to balance of molecules. Nature 1975; 257(5526): 495-496.
 - Whybow, P, Akiskal, H, Mckinenn, W. Mood disorders, toward a new psychobiology. New York (USA): Plenum Press; 1984.
 - Woolf, N.J. Cholinergic correlates of consciousness: from mind to molecules. Trends Neurosci 1999; 22(12): 540-541.
 - Zieher LM. Bases farmacológicas de la terapéutica antidepresiva. Rev Arg Farm Clin. 1993; 1:87 91.
 - Zieher LM. Niveles de acción de los antidepresivos: Un enfoque integrado de las terapias de base psicológica y farmacológica. Rev Arg Farm Clin 1994; 1:137 143.
 - Zieher L.M, Rojtemberg, L.S. Depresión y antidepresivos bases clínicas, psicodinámicas y farmacológicas. Buenos Aires (Argentina) CTM Editores; 1991.
-

La moderna ciencia de redes y la fisiopatología de los trastornos psiquiátricos

Prof. Dr. Luis María Zieher

Resumen

El procesamiento de información por el cerebro se basa en sistemas de redes que poseen propiedades estructurales y funcionales derivadas de su extrema complejidad. Al tratarse de sistemas complejos con propiedades dinámicas no lineales, las redes se autoorganizan permanentemente para adecuarse tanto a los procesamiento 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 al azar 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 trastorno por hiperactividad y déficit de atención, 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. La hipótesis del nexus dorsal en depresión sugiere alteraciones sistemáticas en la conectividad entre nodos que procesan cognición, en modo de *default* y afectividad. Los que alcanzan su máximo desarrollo a partir de los seis años y son modulados por experiencias, estresores y traumas, con la particularidad que los tres convergen en una misma estructura de la corteza prefrontal dorsomedial nominada nexus dorsal. La habénula lateral, también muestra hiperactividad en la depresión mayor, que se correlaciona con síntomas nucleares: disminución de la actividad motora y alteraciones del sueño y al igual que en el otro nodo central, revierte con tratamientos psicofarmacológicos.

Palabras clave

Conexiones neuronales - Redes neuronales - Sistemas complejos - Procesamiento cerebral - Depresión.

Introducción

Los cambios detectados con tratamientos antidepresivos inauguran una nueva etapa en las concepciones neurobiológicas de este trastorno, indicando en todos los casos la posibilidad de revertirlos con los tratamientos más adecuados a cada situación.

La moderna neurociencia de sistemas reúne o comparte conceptos, técnicas y conclusiones derivados de la “teoría de grafos”; de la teoría de los sistemas dinámicos

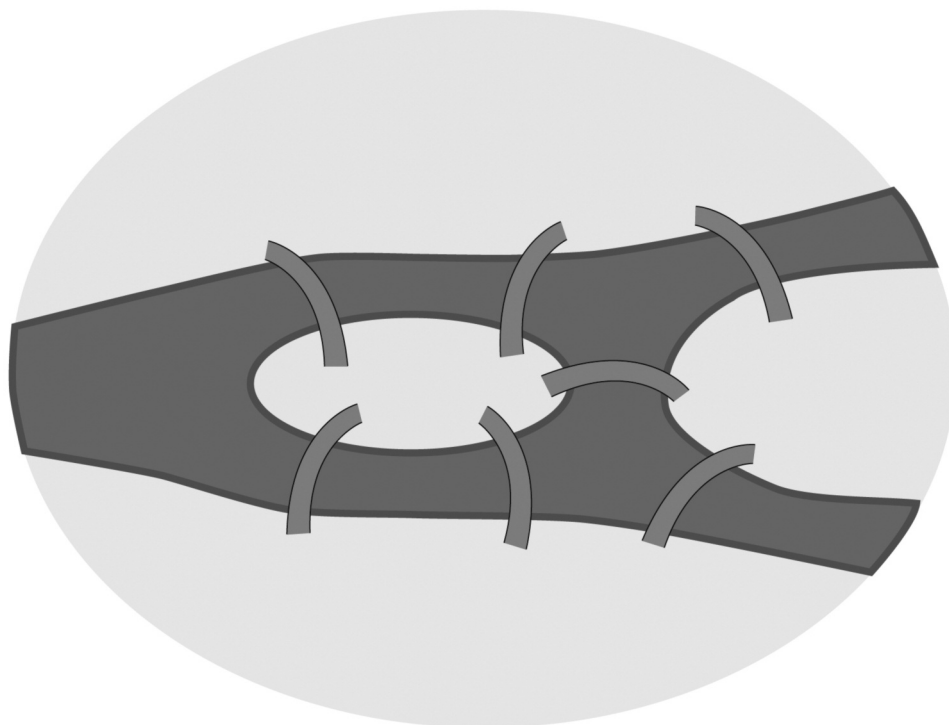
complejos (no lineares) y de las mecánicas estadísticas.

La teoría de grafos es una relativamente antigua rama de las matemáticas iniciada hacia 1736 por Leonard Euler para solucionar el problema de los “siete puentes de Königsberg” (Figura 1), centrada en representar un complejo conjunto de interrelaciones (una red) que involucran:

- >**nodos**, vértices (*hubs*) y
- >**conexiones** (bordes, líneas o *edges*) entre ellos.

Figura 1

Problema de los 7 puentes de Königsberg: consiste en partir de un puente, recorrer los otros 6 y volver al mismo puente sin pasar dos veces por los mismos.



La idea matriz, como siempre sucede en matemáticas, es su generalización para representar a través de los nodos y sus lazos una amplia gama de entidades totalmente distintas, pero con propiedades similares en su conectividad (por ejemplo, una ciudad y sus redes de interconexión como subtes, trenes, buses, etc.). En sus orígenes, la teoría de grafos se aplicaba a modelos ordenados, simples o determinísticos, pero hacia finales del siglo XX se introduce dicha teoría a sistemas complejos que son, al mismo tiempo, ordenados y azarosos.

Así surge el concepto de **“redes de pequeño mundo”**, con nodos centrales y subsidarios que procesan distintos tipos de información y se integran entre sí con lazos cortos que permiten conformarse en pequeños volúmenes. En el transcurso del desarrollo, los nuevos nodos y sus lazos se tienden a unir a los preexistentes que tienen muchas conexiones y el grado de distribución de las redes resultantes, en **escala libre**, puede describirse a través de una ley de poder (*power law*). Las redes en escala libre, a diferencia de las de pequeño mundo, tienen alta conectividad de sus nodos centrales (*node hubs*). La **“teoría de niveles”** (Zieher, 2017, en este mismo volumen), que se aplica a todos los sistemas, en el caso de la organización en redes se designa como **“modularidad jerárquica”**, donde cada componente (un nodo o conjunto de ellos) está integrado por elementos más pequeños y a su vez, se integra en un componente más grande. Con el rápido crecimiento de las ciencias de redes, se ha podido explicar un gran rango de fenómenos empíricos en estructuras complejas y al mismo tiempo, permitir un cálculo matemático profundo.

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 cual 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 1500 nuevas neuronas por día en el humano), la neuritogénesis 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 las mismas responden a las llamadas “dinámicas de enjambre” o inteligencia de enjambres (*swarm intelligence*) en las que (Moriello, 2017) se busca caracterizar:

- 1) Sistemas distribuidos
- 2) Descentralizados
- 3) Autoorganizados
- 4) Capaces de reaccionar ante situaciones variables del entorno y adaptarse al mismo.

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”: **la red 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 (2017), 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 sobre la base de estructuras de niveles (Gray, 1982) 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 de organismo de acuerdo con Bunge (1980).

En la teoría de niveles, estos se resumen habitualmente en los siguientes niveles: 1) genético-molecular; 2) procesamiento fisiológico o cognoscitivo (en redes) y 3) psicológico-conductual que incluye el procesamiento ejecutivo, la toma de decisiones y las funciones nerviosas superiores que inte-

gran el procesamiento mental y la lectura de la mente como conciencia de sí mismo (Dehaene et al., 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 autorrefuerza por retroalimentación positiva y solo se detiene cuando todos los elementos se han acoplado, y de esa manera el sistema tiende a estabilizarse, la retroalimentación se vuelve mayoritariamente negativa y se neutralizará cualquier pérdida de organización: **estabilización dinámica**.

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 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.

Señala Dubrovsky (1993): "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

El **conectoma** es la descripción completa de las conexiones estructurales entre elementos de un sistema nervioso. Las “gráficas” (grafos) 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. La topología aplicada a una red, marca el patrón de dichas interconexiones, definidos en las relaciones de nodos y bordes.

Los nodos pueden ser: 1) topológicamente importantes como nodos centrales o 2) 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.

El SNC posee propiedades topológicas cuantificables:

- 1) Modularidad
- 2) Jerarquía
- 3) Centralidad

4) Distribución de los nodos (*hubs*) en la red: conectividad de las redes neuronales configurada desde la comunicación inter-neuronal con sus neurotransmisores químicos, neuromoduladores y receptores hormonales hasta la conectividad entre distintas regiones.

La **teoría de grafos** nos indica que las redes cerebrales se componen de 1) **nodos** (vértices) con elementos neurales de convergencia y divergencia, por ejemplo, las neuronas espejo y 2) **bordes** que representan conexiones físicas (sinapsis 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, estas últimas** han sido caracterizadas primariamente, en redes cerebrales de la formación reticular del tallo cerebral de los vertebrados y posteriormente en muchas áreas y módulos del SNC.

El **conectoma humano** solo se ha podido caracterizar en escalas de regiones cerebrales; patrones de conexiones entre módulos de redes; correlación entre módulos de redes y función, junto con el espesor de la corteza, en vías intercorticales que exhiben propiedades de “pequeño mundo”.

La propiedad de “pequeño mundo”, descriptas primero en el SNC del gusano *C. Elegans*, significa que su patrón de conectividad no es de tipo “al azar”, tampoco del tipo regular (“enrejado”) su topología muestra patrón de conexiones de corta distancia entre nodos neuronales. Estas propiedades demuestran en numerosos estudios ser equivalentes a una alta eficiencia a bajo costo (Bullmore et al., 2009, 2012,) en la transferencia de información entre pares de neuronas o entre nodos de diferentes jerarquías (conectores, provinciales, centrales).

Los datos neuroimagenológicos en humanos mediante resonancia nuclear magnética (RMI), resonancia magnética funcional (fMRI), electroencefalograma (EEG) y electromiograma, han generado fuertes evidencias de que las redes cerebrales en nuestra especie muestran generalmente propiedades

de “pequeño mundo” (*hubs*): alto grado de agrupamiento de tipo racimo (*clustering*) y nodos densamente conectados. Las mayores distancias entre nodos significan conexiones largas y costosas, desde el punto de vista estructural como metabólico, por lo que resultan vulnerables a noxas de distinto tipo y suelen ser las que se afectan primero en muchas patologías de tipo neurodegenerativo y del neurodesarrollo. Se considera que este tipo de conformación topológica es compartido por numerosos y diferentes sistemas que reflejan “presiones selectivas” que se han generado a través de largos procesos evolutivos como bien estudió Darwin.

Desde un punto de vista funcional, esto permite especializar o integrar información. Los primeros ocurren, por ejemplo, en el análisis de las percepciones visuales y los segundos 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 en su conjunto. También permite una reconfiguración rápida y robusta de las redes en respuesta a estímulos externos e interfases dinámicas en el procesamiento cognitivo, como se observa por ejemplo, en la memoria de trabajo.

Hipótesis del nexus dorsal en depresión

Sheline et al., (2010) plantean un enfoque novedoso de la conectividad cerebral en la depresión. Mediante fMRI **en estado de reposo** ha permitido comprender las conexiones intrínsecas del cerebro en la depresión mayor, con esta técnica, se estudiaron regiones y redes, en particular, las involucradas con el procesamiento de tareas, su evaluación y ejecución.

Un sistema importante es la red de control cognitivo (CCN) donde se detectaron anomalías relacionadas con depresión en tareas de toma de decisiones y resolución de conflictos. En algunos estudios se detectaron aumentos de la conectividad “efectiva” en pruebas de tareas (*task related*) entre la corteza dorsal medial prefrontal de ambos hemisferios, el llamado por la autora “nexus dorsal” (DMPFC, por sus siglas en inglés) y la corteza cíngulada (CCA).

Un segundo sistema es la red que **funciona en modo de defecto** (*default mode network*, DMN, véase capítulo de Teoría de la mente, en este mismo volumen) definida funcionalmente por su conducta coordinada con mayor actividad en reposo y disminución de actividad en tareas dirigidas a objetivos. Esta red (DMN) es importante en estados mentales autorreferenciales que incluyen la saliencia de claves externas e internas, recordar el pasado y planificar el futuro. Sheline et al., (2010) encuentran en sujetos con depresión, sobreactividad en tareas que involucran regulación emocional en regiones mediales de Brodmann 8 y 9 (autointrospección y regulación emocional).

El tercer sistema es el que conforma la **red afectiva (AN)** con las conexiones de las divisiones afectivas de la CCA pre y subgenuales involucradas en el procesamiento emocional y sus conexiones con hipotálamo, amígdala y otras estructuras límbicas relacionadas con las emociones; funciones viscerales y manifestaciones clínicas como el miedo, vigilancia y regulación autonómica/visceral (Sheline et al., 2010).

Usando fMRI en estado de reposo y midiendo las fluctuaciones espontáneas de menos de 0.1 Hz en la señal Bold encontraron coherencia dentro de las redes específicas corticales y subcorticales aún en zonas anatómicamente distantes en ausencia de

tareas pudiendo **detectar y determinar la correlación con depresión en las tres diferentes redes**: CCN, DMN y AN.

Esto permitiría explicar mediante un solo modelo la coexistencia de síntomas tan diferentes en su origen en el cuadro clínico de la depresión:

- Deficiente capacidad para encarar las tareas cognitivas.
- Rumiación
- Aumento del foco en sí mismo (*self*)
- Vigilancia aumentada.
- Desregulación emocional, visceral y autonómica.

El **ND** cumple un rol crítico, vía “cableado caliente” (*hot wiring*) en las tres áreas que confluyen en esa región. Los autores sugieren que la disminución de la conectividad del ND podría representar un blanco potencial de tratamientos antidepresivos.

El ND comprende:

- la región medial del área de Brodmann 9,
- una parte de la CCA, área de Brodmann 32
- una pequeña porción de la región medial del área de Brodmann 8, tal como se aprecia en una representación tridimensional, con vista lateral y medial del cerebro.

Esta región de conjunción nodal muestra **aumentos significativos de la actividad y, por lo tanto, conectividad** en los sujetos con depresión mayor en cada una de las tres redes (CCN, DMN y AN).

En la Universidad de Zurich, Scheidegger et al., (2016) muestran que la ketamina i.v. (45 min. de infusión de S-ketamina 0,25 mg/Kg) reduce la conectividad del DN con efecto máximo a las 24 h de la infusión, en concordancia con su máximo efecto antidepresivo.

Los mismos autores, midiendo la conectividad en estado de reposo luego de la depri-

vación de sueño, también encuentran disminución del *hot wiring* en DN.

La investigación de Bosch et al., (2013) de privación de sueño, redujo la conectividad entre la CCA bilateral (BA 32) y corteza cingulada posterior (CCP) al mismo tiempo que aumentaba la actividad del DN y sus conexiones con la DLPFC derecha (BA 10). Estas modificaciones funcionales de una parte de la red neuronal estarían indicando un aumento del control *top-down* del estado emocional negativo, fundamentado por Beck (19) y relacionado con el sentimiento de “tristeza”.

La “**hipótesis del nexo dorsal**” se corrobora también a los 7 días de administración de citalopram 20 mg. en voluntarios sanos, en estos luego de una semana de administración, se observó disminución de la conectividad entre el ND izquierdo y el hipocampo izquierdo (conexión cortico-límbica y DM). Esta investigación, parece demostrar que los antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina (IRSS) logran “rebalancear” en parte la actividad de la DLPFC (McCabe et al., 2011) y potencialmente regularizar la actividad aumentada del ND en modo *default* en pacientes con depresión mayor mejorando la cognición (hipocampo) y el estado emocional (corteza).

La habénula en la depresión mayor

La habénula (Hb) es una estructura del cerebro filogenéticamente muy antigua presente en la gran mayoría de las especies de los vertebrados. Es un área pequeña del diencefalo localizada en el extremo posterior dorsomedial del tálamo y se divide en Hb medial (MHb) y lateral Hb (LHb).

La Hb tiene conexiones recíprocas con la

glándula pineal, aferencias del sistema límbico y de los ganglios basales a través de la estría medular.

El fascículo retroflexo conforma la principal eferencia de la Hb, proyectando a las áreas del cerebro medio involucradas en la liberación de dopamina (DA) en la sustancia nigra parte compacta (SNc) y área tegmental ventral (VTA). Promueve la liberación de serotonina (5-HT) a nivel del núcleo del rafe medio (MRN por sus siglas en inglés) y rafe dorsal (DRN por sus siglas en inglés). La glándula pineal y la Hb conforman aquello que en neuroanatomía se conoce como epitálamo. Las eferencias de la LHb son mayormente mediadas por el núcleo tegmental rostromedial (RMTg). Las eferencias neuronales de la MHb se proyectan al núcleo interpeduncular que entre otras áreas proyecta al MRN y DRN. Tanto LHb como MHb controlan la liberación de serotonina (5-HT). Todas estas redes indican que la Hb actúa como **nodo** para las conexiones entre el cerebro anterior con las regiones del cerebro medio que regulan las emociones y la actividad motora. En ese sentido las manipulaciones de la Hb (lesiones) derivan en alteraciones conductuales en relación a dolor, estrés, ansiedad, sueño, recompensa, funciones motoras y cognición.

En relación a las vías DA vinculadas a la predicción de recompensas, la actividad de la Hb se incrementa cuando la recompensa es menor a la esperada mientras que las mayores a la esperada producen inhibición. También la Hb se encuentra hiperactiva comprobado mediante fMRI y tomografía de emisión por positrones (PET) en pacientes con depresión mayor, al igual que en sujetos normales que reciben retroalimentación negativa por haber fallado en la realización de una tarea.

Los animales con lesiones Hb son hiper-

ractivos, se distraen fácilmente y realizan conductas motoras precoces (inadecuadas) medidas en tiempo de reacción a la tarea, lo que se vincula con las conexiones indirectas de la MHb con SNc y VTA. La activación inducida por estrés agudo sobre la MHb (recibe *inputs* del sistema límbico) es mediado por respuestas inmunes como los aumentados niveles de la citoquina proinflamatoria IL-18. En el estrés repetido en monos se estimulan las neuronas de las LHb (y se inhiben las de la MHb) por inhibición de las neuronas dopaminérgicas de SNc y VTA. Lo mismo sucede en un modelo animal de depresión (desamparo aprendido, *learned helplessness*) a repetidos estímulos aversivos. En ratas, las neuronas de la LHb resultan hiperactivas al igual que en otros modelos de depresión como la administración de alfa metil p- tirosina y abstinencia a anfetamina. Las lesiones de la Hb en ratas reducen las conductas de tipo depresivo en animales. Esto lleva a la proposición del uso de estimulación cerebral profunda (DBS por sus siglas en inglés) para manipular la actividad de la Hb (un caso exitoso de su uso en depresión refractaria en humanos).

Otros estudios en humanos (Lawson et al., 2014) muestran una mayor actividad de la habénula en un escenario en el que se tienen malas expectativas.

También la sobreexpresión de β CaMKII mediada por vectores virales produjo conductas de "tipo depresivo" (desesperanza y anhedonia) y al reducir los niveles de la kinasa (via RNAi) se redujo dicha conducta.

A nivel subcortical los blancos moleculares de la hiperactividad de la β CaMKII resultaron ser los receptores a glutamato tipo 1 (GLuR1) AMPA receptores (vía VTA). También la hiperactividad de la Hb es reducida por ketamina, un antidepresivo de

rápida acción.

En suma, la hiperactividad LHB se vincula a las visiones pesimísticas de la vida, a las perspectivas negativas o la depresión. Hay en esto una clara influencia genética.

Por último, si bien clásicamente se postulaba que glutamato (GLU) y GABA se liberaban por conjuntos diferentes de neuronas excitatorias e inhibitorias con acciones opuestas, dos reportes recientes describen la coliberación de GLU y GABA por axones individuales.

Neuronas del VTA y del núcleo entopeduncular (EP) liberan tanto GLU como GABA sobre las neuronas de LHB. La activación de las fibras del VTA suprime las descargas de corta latencia de las neuronas de la LHB; por el contrario, la estimulación de los inputs del núcleo EP produce una sostenida descarga de las neuronas de la LHB, indicando un nodo predominantemente excitatorio con hiperactividad de la LHB. El cociente (ratio) GABA/GLU disminuye en los modelos animales de depresión (más glutamato) y se incrementa (más GABA) en respuesta al tratamiento con citalopram.

Las evidencias experimentales indican que GABA y GLU son co-empaquetados y liberados juntos por las mismas sinapsis. Los botones individuales mesohabenulares establecen contactos post sinápticos simétricos y asimétricos indicando una división post sináptica de su acción.

La peculiar co-liberación de GABA y GLU confiere a este fenómeno un rol específico en esta región.

Estos hechos se añaden a la creciente literatura que implica a la LHB en depresión y sugieren que los cambios en la coliberación de GLU/GABA pudieran ser un blanco terapéutico para este trastorno. La hiperactividad de la LHB medida por neuroimagenología se propone también como

"biomarcador del trastorno depresivo".

Todos estos modernos estudios reafirman plenamente la "hipótesis de redes" de Castren (2005), a diez años de su formulación, con resultados científicos sólidos que muestran el avance de la neurociencia de sistemas y sus proyecciones, para poder comprender la variada signo-sintomatología de la depresión y encarar científicamente su tratamiento.

LSD y redes cerebrales

Los efectos (alucinatorios, disolución del sí mismo, etc.) de la dietalamida del ácido lisérgico (LSD 25) han sido recientemente estudiados por técnicas de imagenología (conectómicas) que miden la actividad cerebral y su conectividad funcional.

Tagliazucchi et al., (2016) emplearon fMRI para monitorear cambios en la conectividad funcional luego de la administración intravenosa del LSD; encontraron que la administración de LSD produjo un aumento global de la funcionalidad cerebral. Dentro de las redes hiperactivas se encontró la red que opera en DM y la red de saliencia que se asocia el sentido del sí mismo *self* (ego), por la cual, los cambios en la conectividad funcional pueden ser relevantes con disminución del sentido de identidad (disolución del ego) que manifiestan los individuos que toman LSD.

Por su parte, Carhartt-Harris et al., (2016) utiliza técnicas de neuroimagenología multimodal (*Spin-labeling* midiendo la señal BOLD) y magnetoencefalografía para investigar los cambios cerebrales inducidos por el LSD. La administración de LSD aumenta la conectividad en la corteza visual comparada con el placebo, aumento que se correlacionó con la experimentación de alucinaciones visuales y disminución de

la conectividad entre regiones parahipocampales y la corteza retro esplenial se correlacionaron fuertemente con los puntajes de disolución del ego.

En conjunto estos datos muestran patrones de actividad subyacentes con algunos de los efectos psicológicos que manifiestan aquellos que toman esta droga.

Microconectómica

A fines del siglo XIX, Santiago Ramón y Cajal proponía que la estructura neuronal resultaba de la adaptación, en tiempo, espacio y materia para adecuarse a las “leyes de la conservación”. De acuerdo con esta hipótesis los elementos básicos o bloques fundamentales que conforman las redes neuronales desde la composición subcelular (vesículas sinápticas, densidades post sinápticas, etc.); la conectividad entre células individuales; las vías y entre regiones cerebrales (conectómica) son resultantes de una “negociación” costo-beneficio; esto es, el costo material de la estructura (longitud, ramificaciones, etc.), metabólico, (exigencias energéticas para la formación y mantenimiento de las redes) y los beneficios, funcionales y evolutivos que provee la red.

Este antiguo concepto del Nobel español, es compatible con la “teoría de niveles” contemporánea, aplicada a organismos, sistemas complejos y de dinámicas no lineares en la que cada elemento se organiza en estructuras/funciones, siguiendo un orden predeterminado y jerárquico con suficiente capacidad para adaptarse a los cambios o variaciones del entorno (flexibilidad). Los cambios alostáticos a corto o largo plazo favorecen la capacidad adaptativa del organismo.

A más de un siglo de la pionera postulación de Ramón y Cajal, la conectividad

neuronal a la escala celular (microconectómica) ha otorgado sustento para los marcos conceptuales y principios generales que subyacen a la organización del SNC y el procesamiento de la información. Redes pequeñas de neuronas reconstruidas a partir de sinapsis individuales y sus conexiones, realizadas en el nematodo el *Caenorhabditis elegans* (CE) permitieron estudiar la topología euleriana a ese nivel.

Las unidades elementales de arquitectura estructural que procesan información son capaces, a través de una adaptación flexible, de encarar entornos o fronteras difíciles de superar. Algo similar en un modelo diferente, es una adaptación muy común de las bacterias que forman colonias recubiertas por microfilms que impiden el acceso de antibacterianos (por ejemplo, en las caries dentales o en las infecciones del oído medio) que no responden a tratamientos locales en gotas.

En los cerebros de mayor tamaño se han podido correlacionar, mediante reconstrucciones en microscopía electrónica de alta densidad, los modelos microconectómicos con los de los animales pequeños y menos complejos, como los del CE (unas 10 000 neuronas) y *Drosophila melanogaster* que posee unas 100 000 neuronas. En ambos casos se mantienen tanto la organización en redes de “pequeño mundo”, como las de “clubes de ricos” y los módulos que comprueba la teoría de grafos.

Esto permite, en el escaso volumen de la caja craneal, contener esa maravillosa máquina de procesamiento de información que es el cerebro humano Carlson (conferencia del Premio Nobel) o, dicho por Francis Crick 1994: “*we are but a pack of neurons*” (no somos más que un paquete de neuronas).

Bibliografía

- Alexander-Bloch AF, Vértes PE, Stidd R, Lalonde F, Clasen L, Rapoport J, The anatomical distance of functional connections predicts brain network topology in health and schizophrenia. *Cereb Cortex* 2013; 23(1):127-38.
- Bosch OG, Rihm JS, Scheidegger M, Landolt HP, Stämpfli P, Brakowski J, Esposito F, Rasch B, Seifritz E. Sleep deprivation increases dorsal nexus connectivity to the dorsolateral prefrontal cortex in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013; 110(48):19597-602.
- 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 Alzheimer's disease. *J Neurosci* 2009; 29(6):1860-73.
- Bullmore ED, Sporns, O. Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nat Rev Neurosci* 2009; 10:186-198.
- Bullmore ED, Sporns O. The economy of brain network organization. *Nat Rev Neurosci* 2012; 13:336-349.
- Bunge, M. From neuron to behaviour and mentation: an exercise in level. In: Pisker, M.M, Williams, W.D editors. *Information processing in the nervous system*. New York (USA): Raven Press; 1980. pp. 1-16.
- Castren, E. Is mood chemistry?. *Nat Rev Neurosci* 2005; 6:241-6.
- Carhart-Harris RL, Muthukumaraswamy S, Roseman L, Kaelen M, Droog W, Murphy K, et al. Neural correlates of the LSD experience revealed by multimodal neuroimaging. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016;113(17):4853-58.
- Crick F, Clark, J. The ashtoning hypothesis. *J of Conscious Stud* 1994; 1: 10-16.
- Darwin CH. http://www.dominiopublico.org.es/libros/Charles_Darwin/ consultado octubre de 2017.
- Dehaene S, Changeux JP. Experimental and theoretical approaches to conscious processing. *Neuron* 2011; 70: 200-227.
- Dubrovsky B. Evolution of nervous systems and psychiatry: consequences of the vertical and horizontal duality of the evolutionary process. *J Psychiatr Neurosci* 1993; 18:245-259.
- Fallani FD, Astolfi V, Cincotti, L Mattia D, Marciani MG, Salinari S, Babiloni F. Cortical functional connectivity networks in normal and spinal cord injured patients: evaluation by graph analysis. *Hum Brain Mapp* 2007; 28(12): 1334-1346.
- Gray, JA. *The neuropsychology of anxiety*. England: Oxford University Press; 1982.
- He Y, Dagher A, Chen Z, Charil A, Zijdenbos A, Worsley K, Evans A. Impaired small-world efficiency in structural cortical networks in multiple sclerosis associated with white matter lesion load. *Brain* 2009; 132:3366-79.
- Lawson RP, Seymour B, Loh E, Lutti A, Dolan RJ, Dayan P, Weiskopf N, Roiser JP. The habenula encodes negative motivational value associated with primary punishment in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014; 111:11858-63.
- Li K, Zhou T, Liao L, Yang Z, Wong C, Henn F, Malinow R, Yates JR, Hu H. β CaMKII in lateral habenula mediates core symptoms of depression. *Science* 2013; 341(6149):1016-20.
- Liu Y, Liang M, Zhou Y, He Y, Hao Y, Song M., et al. Disrupted small-world networks in schizophrenia. *Brain* 2008; 131(4): 945-961.
- McCabe C, Mishor Z, Filippini N, Cowen PJ, Taylor MJ, Harmer CJ. SSRI administration reduces resting state functional connectivity in dorso-medial prefrontal cortex. *Mol Psychiatry*; 2011 16(6):592-4.
- Moriello, S www.pensamientocomplejo.com.ar/autor.asp?IdAutor=42&Estado=Docs. [Online]. Available from: <http://pensamientocomplejo.com.ar> [acceso 17 de abril de 2017].
- Okihide Hikosaka The habenula: from stress evasion to value-based decision-making. *Nat Rev Neurosci* 2010; 11:503-513.
- Proulx CD, Hikosaka O, Malinow R. Reward processing by the lateral habenula in normal and depressive behaviors. *Nat Neurosci*. 2014; 17:1146-1152.
- 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. *J Neurophysiol* 2007; 97(2):1566-87.
- Scheidegger M, Henning A, Walter M, Lehmann M, Kraehenmann R, Boeker H, Seifritz E, Grimm S. Ketamine administration reduces amygdalo-hippocampal reactivity to emotional stimulation. *Hum Brain Mapp* 2016; 37(5):1941-52
- Schröter M, Paulsen O. and Bullmore ET. Micro-connectomics: probing the organization of neuronal networks at the cellular scale. *Nature Rev. Neurosci* 2017; 18:131-146.
- Sheline YI, Price JL, Yan Z, Mintun MA. Resting-state functional MRI in depression unmasks increased connectivity between networks via the dorsal nexus. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010; 107(24):11020-5.
- Sporns, O. Small-world connectivity, motif composition, and complexity of fractal neuronal connections. *Biosystems* 2006; 85(1): 55-64.
- Stam CJ, Jones BF, Nolte G, Breakspear M, Scheltens P. Small-world networks and functional connectivity in Alzheimer's disease. *Cereb Cortex* 2007; 17(1), 92-99.
- Tagliazucchi E, Roseman L, Kaelen M, Orban C, Muthukumaraswamy SD, Murphy K, Laufs H, Leech R. Increased global functional connectivity correlates with LSD-induced ego dissolution. *Curr Biol* 2016; 26:1043-1045.
- van Straaten EC, Stam CJ. Structure out of chaos: functional brain network analysis with EEG, MEG, and functional MRI. *Eur*

Neuropsychopharmacol 2013; (1):7-18.

- Vidal M, Cusick ML, Barabasi DL. Interactome networks and brain disease. Cell 2011; 144: 986-998.

Wang L, Zhu C, He Y, Zang Y, Cao Q, Zhang, H et al. (2009). Altered small-world brain functional networks in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. Hum Brain Mapp 2009; 30(2) 638-649.

- Welberg L. Psychiatric disorders: Reining in the habenula? Nat Rev Neurosci 2013; 10:668-9.

- Zieher L.M. Mecanismos neuronales en el modelo cognitivo de depresión de Beck. Psicofarmacología 2013; 81:9-16.

La conciencia moral como parte de la consciencia y su procesamiento cognitivo

Prof. Dr. Luis María Zieher

Resumen

Los conceptos filosóficos que sustentaron durante siglos el juzgamiento moral, basados principalmente en Aristóteles (filósofo griego, -384 a -322) y Platón (-428 a -347) son sucedidos, en los últimos 200 años por la teoría de Kant sobre la "razón moral" y la "moral utilitariana" de Hume y Mill.

Los dilemas morales personales, en los cuales se llegan a aceptar violaciones que resultan contradictorias con los juzgamientos intuitivos, de base socio-emocional, ponen de manifiesto que la controversia sobre el juzgamiento utilitariano, hoy en día muy corriente y no por ello menos justificable, marca el conflicto subyacente entre lo racional y lo emocional, basada entre subsistemas competidores en el sistema nervioso central (SNC), que incluyen la empatía y el *self feeling* de Damasio y Craig.

Palabras clave

Cognición moral - Empatía - Teoría de la mente.

Neurobiología de los fenómenos morales

Los fenómenos morales, desde el punto de vista neurobiológico, resultan de la integración de las siguientes estructuras cerebrales que procesan tres fenómenos fundamentales:

1) Conocimiento del contexto social: representado por el procesamiento de eventos en la corteza prefrontal (PFC).

2) Conocimiento semántico social: guardado en la corteza temporal anterior y pos-

terior.

3) Estados emocionales (básicos y motivacionales) dependientes de circuitos corticolímbicos.

Originalmente "moral" y "ética" se referían al consenso de maneras y costumbres dentro de un grupo social o a la tendencia (inclinación) a comportarse de una manera en algunos casos, pero no en otros. Las teorías filosóficas ulteriores adoptan una aproximación deductiva lógico-verbal ("macro"),

definiendo la moralidad como los principios universales que deben guiar la conducta humana.

La neurociencia moderna tiende a documentar los cambios en conductas morales basada en pacientes con disfunción cerebral, lo que provee inferencias acerca de las dimensiones mayores de la cognición moral y busca dilucidar los mecanismos neurales y cognitivos que subyacen a la conducta moral.

En este caso, la neurociencia de la cognición moral adhiere al concepto original de que la moral es un *“conjunto de costumbres y valores que guían las conductas sociales”*, por lo que no se asume la existencia de valores morales absolutos.

Teorías filosóficas de la consciencia moral

Las tres principales teorías morales son:

1) Teoría utilitaria de S. Mill (1806-1873) por la cual uno debe tomar la acción (o seguir la regla) que tomada o seguida producirá el mayor grado de felicidad a la mayor cantidad de personas sensibles, entendiendo por felicidad la presencia de placer y la ausencia de dolor o sufrimiento.

2) Teoría deontológica de Immanuel Kant (1724-1804) no pone el énfasis en las consecuencias de las acciones como en el caso anterior, sino que debemos seguir nuestros deberes dictados por la “razón pura” y el “imperativo categórico” (el deber, puro y solo) asegurando en todos los casos que no se violan los derechos de los otros.

3) Teorías de las virtudes florecientes de Aristóteles (384-322 a.C.) y Platón (427-347 a.C.), la *eudaimonia*, (funcionamiento apropiado o felicidad) dicta mis juzgamientos por lo que debo entrenar mi carácter para que mis apetitos y “espíritus” se coordinen adecuadamente con los dictados de

la “buena razón” o de alguna “buena razón”. Esto involucra el cultivo de las virtudes, como la sabiduría o sapiencia, el buen criterio y la buena conducta, así como evitar los vicios como la intemperancia y la ira.

En un sentido figurado las tres teorías ponen énfasis en el procesamiento por diferentes regiones del cerebro; el lóbulo frontal (en la razón pura de I.Kant); las áreas prefrontales, límbicas y sensoriales (en el afecto de Mill) y la coordinación apropiada de todas, para la concepción Aristotélica de la “teoría de la virtud floreciente” (Ética Nicomaquea).

Por otra parte, la teoría de la mente (ToM), involucra (según revelan los estudios imagenológicos en niños autistas) la actividad neural conjunta y coordinada de la corteza orbitofrontal (OFC por sus siglas en inglés), región perteneciente a la PFC; las estructuras medias de la amígdala y el surco temporal superior (STS); estas dos últimas son componentes críticos para la detección de la dirección de la mirada o la actitud del “otro” y para su coordinación con la corteza prefrontal, cuyas *mirror neurons* (neuronas espejo) se activan generando una simulación interna de la conducta de los otros que nos permite juzgar intenciones (ver capítulo Teoría de la mente en este mismo volumen).

En forma resumida esta es la base neural de la consciencia entendida como la actividad conjunta e integrada de las redes que en el cerebro procesan la información, concepto que se atribuye a Francis Crick et al., (1994).

La consciencia moral y su procesamiento: integración mente-cuerpo

El problema mente-cuerpo (*mind-body*)

conforma el núcleo central de las discusiones en las ciencias naturales y sociales (Dubrovsky, 1990). A partir de las concepciones del dualismo cartesiano, evidentemente una seudolución del problema, una serie de eventos particularmente en el campo de la neurología, fuerzan a reconsiderar posiciones; en especial, a quienes no consideran al cerebro como el órgano de la mente.

Neurobiología de la conciencia moral y su procesamiento cognitivo

La neurociencia moderna y, particularmente, la década del cerebro que concluyó con el milenio, prácticamente han decretado la muerte del dualismo cartesiano de Damasio (1996). En su libro “El error de Descartes-La razón de las emociones”, al describir los mecanismos neurobiológicos de las emociones y la lectura que hace el cerebro de las mismas (sentimientos), considera que el “error de Descartes” fue la separación abismal entre el cuerpo y la mente.

En este caso, el sentimiento (*feeling*) no es otra cosa que la lectura que hace el cerebro de la emoción y el tomar conciencia o conocer el sentimiento de dicha emoción. Todo lo cual conforma la conciencia reflexiva de la emoción. Es decir, una parte del procesamiento de la consciencia que hace el cerebro (*consciousness*).

Los tres niveles entrelazados de procesamiento descriptos, en este caso para las emociones, el proceso neurobiológico, la emoción y el sentimiento, valen también para todas las otras actividades mentales que el cerebro procesa desde las terminales sensoriales y su percepción (procesamiento *bottom-up*), seguido por la evaluación sobre la base de expectativas y predicciones para

terminar en la ejecución motora o la terminación del proceso mental (procesamiento *top-down*).

La conciencia reflexiva o conciencia de sí mismo es la lectura de la mente por la que se toma conocimiento de lo que se piensa o se siente y se dirige o enfoca la atención hacia ideas, objetos u objetivos determinados, incluyendo los del propio *insight* (memorias guardadas en las cortezas asociativas).

La conciencia reflexiva es característica del ser humano, lo que fue primeramente reconocido por Aristóteles al plantearse la dificultad de conocer lo que sabemos, lo que pensamos y el tomar conciencia de nosotros mismos. Se encuentra expresada de modo más rudimentario en los primates superiores. En un nivel sociológico, esta conciencia reflexiva, nos permite a través del “conocerse a uno mismo” tomar conciencia de lo que piensan o sienten los demás y por inferencia, *generar una “conciencia moral”* fundamental para la convivencia social. A través de ella, tendemos a no generar daños u ofensas cuando sentimos en nosotros mismos esos sentimientos.

Para el caso del médico psiquiatra la conciencia moral (ética biomédica) es “ser paciente”, esto es, ponerse en el lugar del mismo y sus circunstancias al momento de planificar o realizar todo tipo de conducta médica, en particular, la terapéutica. Esto también vale para los procedimientos psicoterapéuticos de cualquier tipo que deben estar pautados por la conciencia moral del terapeuta.

Ejemplos prototípicos de emociones morales

- 1) Culpa (pecado en una dimensión religiosa).
- 2) Compasión.

- 3) Turbación (perplejidad).
- 4) Orgullo.
- 5) Desprecio.
- 6) Gratitud.
- 7) Disgusto.
- 8) Temor (pavor).
- 9) Indignación.

No solo son dependientes del contexto y la situación social sino también del encuadre cultural o evolutivo (los prototipos que se encuentran en otros primates). Las emociones morales integran los tres componentes del modelo mencionado anteriormente.

Por ejemplo, ante un chico huérfano:

1) percepción de características independientes del contexto social: expresión facial de tristeza del niño.

2) características sociales funcionales: desamparo o desesperanza del niño huérfano.

3) representación de eventos contextuales específicos: sus padres murieron en un accidente y las chances de adopción a su edad son bajas.

Los valores (honestidad) y las normas morales (no robar, pagar los impuestos) incluyen varios estándares de conducta en sociedad y cuando las conductas se desvían o, por el contrario, se magnifican, generan distintos tipos de juzgamientos y emociones por ej.: los temas más relevantes (guerra, crimen, aborto) activan redes que involucran:

- 1) PFC (varias regiones).
- 2) regiones límbicas.
- 3) regiones paralímbicas.

La cognición moral, también es funda-

mental en la representación *de objetivos a alcanzar* y en la predicción de la utilidad o de los éxitos como consecuencia de las decisiones propias, lo que integra información de la PFC anterior y las estructuras límbicas que codifican sobre el valor de la recompensa o las elecciones conductuales. También en este caso es fundamental valorar la saliencia motivacional (el grado de importancia que le otorga el sujeto a la motivación) a través de la integración corticolímbica.

En conclusión, la investigación neurocientífica de la cognición moral ha desarrollado paradigmas novedosos acerca de la exploración científica de la conducta social humana integrando conocimientos culturales, dependientes de contexto, semánticos y los estados motivacionales básicos (emociones). Ello permite generar hipótesis y desarrollos experimentales útiles en las disociaciones neuropsicológicas que se asocian con disfunciones selectivas del cerebro.

Ética y cognición moral

Los filósofos rutinariamente distinguen entre ética y metaética. La ética concierne acerca de cuestiones morales particulares (ej.: nuestras obligaciones con los pobres o los enfermos) y las teorías que intentan resolver dichas cuestiones como el utilitarismo de Mill o la ética de las virtudes aristotélicas. La metaética en cambio, se preocupa por cuestiones más fundacionales o el concepto total de la ética.

Así, los realistas morales consideran que existen hechos morales genuinos mientras que los subjetivistas morales sostienen que dichos “hechos” no existen.

La gran cuestión metaética es discriminar si las verdades morales a las que suscribimos o adherimos, son verdades inconstata-

bles o indiscutibles como “hechos”, independientes de la mente y que conforman una “realidad moral”, o si las verdades morales a la que adherimos están en la mente de los que las poseemos.

Por ejemplo, si se observa un hermoso atardecer con el sol poniente y los rayos jugando con las nubes, el cielo y el silencio: ¿es una experiencia inherente al cielo del atardecer? o ¿la belleza del atardecer está en los ojos del observador, esto es, en su mente? Sin duda, la experiencia emocional (*self feeling*) del observador (contemplador) juega un rol crucial.

Entender cómo realizamos nuestros juzgamientos morales nos ayudará a determinar si son verdades externas o proyecciones de nuestras actitudes internas y, más aún, nos debemos preguntar si la apariencia de una “verdad moral” puede ser explicada de una manera que no requiere la realidad (o instalación) de una verdad moral.

Evidencias neurocientíficas recientes indican que el juzgamiento moral es frecuentemente intuitivo, materia emocional y fácil de decidir, aunque muchos juzgamientos morales son difíciles, en particular, los atinentes a la moral abstracta.

Los procesos cognitivos fáciles o intuitivos van acompañados de fenomenología perceptual. Y así como distinguimos hombres de mujeres sin ninguna conciencia de como juzgamos sus características masculinas o femeninas y eso vale a todo lo largo de la evolución, los mecanismos involucrados para un rápido juzgamiento moral, fácil y sin esfuerzo, de “ver” lo que es correcto o verdadero de lo que es erróneo o incorrecto, derivan de la intensa vida social de los humanos que favorece dicha capacidad de juzgamiento para hacerla instantánea, fácil y emocionalmente sustentada. Este proceso

se considera una forma de memoria “no consciente” (que no es lo mismo que inconsciente) llamada memoria procedural o procedimental.

El realismo moral no se basa tanto en el *insight* de la naturaleza de la “verdad moral” sino en un producto colateral de procesos cognitivos eficientes que usamos para tomar decisiones morales.

Comprender o entender el origen de los instintos morales y como son procesados por el cerebro genera la duda acerca de si nuestras convicciones morales nacen de percepciones de la verdad moral (moral explícita) o de proyecciones de nuestras actitudes morales (moral implícita).

Si bien esta dicotomía podría ser considerada desafortunada, no por ello sus conclusiones resultan necesariamente falsas. Si nuestras convicciones morales reflejan nuestras escalas de valores personales más que reflexiones sobre “la verdad moral objetiva”, el mundo que vivimos sería más feliz y pacífico que el mundo que habitamos. La maduración de la moralidad humana, en muchos aspectos, se asemeja a la maduración de una persona individual.

Cuanto más nos comprendemos o conocemos a nosotros mismos – qué somos y porqué somos como somos – esto inevitablemente nos hará cambiar a nosotros mismos en el proceso de la cognición moral. Por ello se considera que la teoría de la mente es un proceso continuo y progresivo que solo termina con la vida del individuo.

Algunos valores y creencias sobrevivirán en este proceso de autodescubrimiento y autorreflexión, mientras que otros no continuarán.

Esto hace no predecible, en su totalidad, cuales son los valores morales que van a sobrevivir, pero el estudio científico de la naturaleza humana tendrá cada vez más

importancia en comprender el importante rol que juega el gran experimento que la naturaleza realiza con la moral animal y su producto más sofisticado, la conciencia moral humana.

Psicología moral

Hacia 1975, Wilson predice que la ética se incorporaría a la sociobiología. Dos teorías competían por esa época: por un lado el conductismo ético de Wilson según el cual los valores se aprenden por reforzamiento y la teoría de Kohlberg, según la cual las experiencias sociales desde la infancia ayudan a los chicos a un aprendizaje o comprensión cada vez mayor de la justicia.

La primera se devaluó en el conjunto del conductismo y primó la de Kohlberg en los siguientes 15 años.

Pero desde 1990 se incorporaron una serie de nuevos ingredientes y el concepto de Wilson renace con el vínculo entre las ciencias naturales y sociales a través de la emoción y “los centros emocionales” del cerebro, esto es el procesamiento neurobiológico de las emociones y sentimientos (Damasio, 1996).

En la década de los 60 y 70 se produce la “revolución cognitiva” mientras que en la década del 80 se produce la “revolución afectiva”.

Hay 2 principios básicos:

Principio 1: la primacía intuitiva no dictatorial de Wundt (1890) y Zajonc (1980) muestra que la mente humana comprende un sistema afectivo muy antiguo y muy rápido y otro filogenéticamente más reciente, y lento de tipo cognitivo, motivacionalmente más débil. El cerebro estaría siempre (automáticamente) evaluando lo que percibe (gusto-disgusto) lo que precede,

influencia y permea el pensamiento humano de mayor nivel, lo que nos empuja hacia la aprobación o el rechazo.

La aproximación evolutiva a la moralidad sugiere la primacía afectiva (simpatía con el que sufre, enojo con los egoístas, afecto por los parientes y aliados) y esto nace 5-6 millones de años antes de la separación de los homínidos. Y con la adquisición del lenguaje se llega al razonamiento moral consciente en los últimos 100 000 años.

Sin embargo, lo afectivo no obtura lo cognitivo y Higgins et al., (1987) postula dos tipos de cognición: la intuición moral y el razonamiento o razón moral. La primera es rápida, cargada de afecto y se evalúan aspectos como gusto/disgusto, o bueno/malo en la conducta de una persona, mientras que la segunda es controlada, más “fría” (menos afectiva) y entra en la *consciousness* lo que transforma la información sobre las personas y sus actos hasta alcanzar un juzgamiento moral o decisión.

La intuición moral influencia de manera significativa (no consciente) el razonamiento moral y por ello muchas personas tienen una “moralidad de base confusa”, por lo que saben intuitivamente que algo es errado, pero no pueden explicar porqué. Eso explica porque el raciocinio se aplica a justificar las hipótesis iniciales y pocas veces se buscan argumentos contrarios a esa primera impresión. Las personas se sienten bien (contentos) cuando encuentran apoyo a lo que quieren creer. Las intuiciones cargadas emocionalmente conforman un tema central de la neurociencia de la moralidad.

Damasio refiere casos de pacientes con daño considerable en ciertas áreas de la PFC que mantienen habilidades cognitivas, incluyendo el índice de inteligencia y el conocimiento explícito de lo que está bien o mal pero poseen déficits emocionales y

estos mutilan tanto el juzgamiento como la toma de decisiones. Carecen de los sentimientos normales de afecto ante situaciones como “pegarle a la madre” y son incapaces del *self-feeling* de cómo se sentirían ellos puestos en la situación del que juzgan.

Las áreas involucradas son, por un lado la corteza prefrontal ventromedial (vmPFC) y el giro frontomedial que integran afectos como recompensa y castigo en decisiones y planes. Por otro lado, la amígdala e ínsula frontal intervienen en la ejecución. Sin embargo, las respuestas afectivas, si bien empujan no fuerzan, sobre todo en los dilemas que implican violaciones morales personales (*baby crying dilemma*). En estos casos se activan la corteza cingulada anterior (CCA) que indica el conflicto interno y la corteza dorsolateral prefrontal (DLPFC), cuando el individuo dice sí, en contra del *flash* inicial de horror.

En un estudio publicado en Nature 2007 por Koenigs, se muestra que las personas con daño en la vmPFC hacen juzgamientos racionales en escenarios que involucran saliencias emocionales. Les falta “empatía y compasión” y utilizan siempre la opción utilitaria.

Greene (2003, 2004) afirma la existencia de un sistema emocional que depende de esa área específica del cerebro mientras que otro sistema realiza análisis de tipo costo/beneficio, que en estas personas, claramente, está intacto.

El estudio pone en evidencia que las conductas fundadas en decisiones morales se basan tanto en emociones como en el pensamiento racional por lo que tanto Kant como Hume estaban acertados y las emociones son el “ancla de nuestro sistema moral”.

Según Méndez (2005), el estudio sugiere que la moralidad no debe estar basada en

tabúes culturales o sociales y que responder emocionalmente a otro ser humano no requiere de un aprendizaje ni de una experiencia religiosa o cultural específica: “se basa en responder emocionalmente a los otros y una parte del cerebro está dedicada a esto”.

Principio 2: el pensamiento (moral) es para la acción (social).

Según este punto de vista pragmático (W. James) el razonamiento moral no es como la búsqueda de la verdad por un científico idealista o un juez sino que el razonamiento moral es como el de un abogado o un político que busca lo que es útil, sea o no verdad. Esto se basa en la evolución de la moral humana en sociedades en las que los rumores (chimentos) crean y mantienen reputaciones buenas o malas. En estas sociedades en redes rumorosas, la primera regla es: “sea cuidadoso con lo que hace”. La segunda es: “lo que Ud. haga importa menos que lo que la gente piense de lo que hizo”. Es mejor ser un “político intuitivo”.

Por eso la gente es más precisa en las predicciones de lo que los otros deben hacer que en lo que predicen respecto de su propio ser, por lo que inventan y cuentan historias (confabulación) para explicar sus propias conductas. En el razonamiento moral se usa una “maquinaria” cognitiva relativamente nueva formada sobre la base de las presiones adaptativas de convivir en comunidades obsesionadas por la reputación.

La solidaridad grupal se manifiesta en forma de comunidades morales donde el egoísmo es castigado y la virtud recompensada y en ellas cumplen un rol fundamental la evolución de las religiones que unen a grandes sectores de población. Sus prácticas tienden casi siempre a suprimir el *self* y conectar a las personas a algo que está más allá del yo con su expresión más

característica en las experiencias místicas que involucran sentimientos de fusión con Dios o el universo.

Recientes trabajos en las neuronas en espejo (*mirror neurons*) indican que, si bien estas existen en otros primates, son mucho más numerosas en los seres humanos y sirven para sincronizar nuestros sentimientos y movimientos con los de los otros o los que nos rodean.

Dice Haidt (2007): “sea que las personas usan sus *mirror neurons* (neuronas en espejo, traducción del editor) para sentir el dolor de otro, disfrutar de una danza sincronizada o inclinarse al unísono hacia la Meca, es claro que estamos preparados, neurológica, psicológica y culturalmente para unir nuestras conciencias, emociones y movimientos con los de las otras personas”.

Bases neurales del conflicto cognitivo/emocional en el juzgamiento moral

Durante décadas, la psicología moral estuvo dominada por teorías de desarrollo con énfasis en el razonamiento y la “cognición superior” en el juzgamiento moral por las personas adultas. Sin embargo, el rol de la intuición y de la emoción en el proceso de la toma de decisiones (Damasio, 1994) así como la sociabilidad han generado un cambio significativo en la perspectiva de la psicología moral lo que se ha sustentado, sobre todo, por estudios de imágenes por resonancia nuclear magnética funcional (RMNf).

Greene (2003, 2004) distingue dos grupos:

1) El juzgamiento “personal” que involucra respuestas socio-emocionales.

2) El juzgamiento “impersonal” menos vinculado con lo socio-emocional y más por lo cognitivo.

En el juzgamiento personal, el sujeto se preocupa por lo apropiado o inapropiado de las violaciones morales personales en sus aspectos: causante de daño corporal serio que afectan a una o un grupo de personas y no son resultantes de la deflexión de una amenaza por otra.

Un ejemplo de dilema moral impersonal, es el “dilema del tranvía”. Un tranvía descontrolado lleva a cinco personas que resultarían muertas de continuar con su trayecto. La única manera de salvar a esas personas es accionando una aguja de cambio (*switch*) que lleva al tranvía a otra vía donde mataría a una persona en lugar de cinco. Un ejemplo de dilema personal es el dilema del “puente peatonal”. El mismo tranvía atraviesa un puente peatonal donde un transeúnte está cruzando la calle. En este caso, la única manera de salvar la vida de las cinco personas del tranvía es si una persona empuja al transeúnte para que caiga sobre las vías y se detenga el tranvía sacrificando la vida de uno en aras de salvar las de los otros cinco. ¿Usted lo empujaría?

En el primer caso la mayoría de las personas dicen sí (es correcto accionar la palanca). En el segundo caso la mayoría opta por el no (no es correcto arrojar a la persona del puente para frenar el tranvía). El primer caso es impersonal porque involucra la deflexión de un sistema existente no se es “autor” del daño sino “editor”.

El mecanismo racional subyacente para distinguir las violaciones o juzgamientos morales personales de las impersonales es en parte evolutivo. Las evidencias de observaciones de los grandes monos sugieren que nuestros antecesores comunes (ancestros) convivían en intensas actividades sociales guiados por emociones como la empatía, el enojo, la gratitud, los celos, y un sentido de justicia (*fairness*) y todo esto

en ausencia de todo razonamiento moral. Entendiendo por razonamiento a procesos lentos y deliberados que involucran abstracción y componentes introspectivos (consciencia).

Por ello desde el punto de vista evolutivo, sería extraño que una conducta humana no fuera, en parte, manejada por disposiciones socioemocionales en dominios específicos. Pero al mismo tiempo, los humanos poseemos capacidades (dominio-generalizadas) para razonamientos abstractos sofisticados, y también sería sorprendente que esta capacidad no jugara un rol en el juzgamiento moral humano.

Los resultados de RMNf dan sustento a esta hipótesis de dos maneras: cuando los participantes son sometidos a dilemas “personales” aumentan su actividad las áreas relacionadas con la emoción y la cognición social: MPFC; corteza cingulada posterior (CCP); STS y unión temporo-parietal.

En cambio cuando los participantes consideraban dilemas impersonales se activaban las áreas vinculadas al razonamiento abstracto y la solución de problemas, esto es, el cerebro “cognitivo”: corteza cingular anterior (CCA) y la corteza dorsal lateral prefrontal (DLPFC).

Siendo el nivel de actividad de la DLPFC directamente correlacionado con el juzgamiento moral de tipo utilitario.

Un factor temporal es valorado en los tiempos de reacción que son considerablemente más largos en el caso de juzgar como apropiadas las violaciones morales personales comparadas con los casos en que los participantes juzgaban las violaciones morales como inapropiadas.

Esto marca para los casos de violaciones “personales” a la moral el desarrollo de respuestas apropiadamente sopesadas para no incurrir en respuestas socio-emocionales

prepotentes que llevan a la persona a considerarlas inapropiadas.

Por ello, para juzgar una violación moral personal como apropiada uno debe tratar de vencer a las respuestas “prepotentes”, lo que se designa como “control cognitivo” un proceso de codificación adaptativa que involucra un rol fundamental de la neuro-transmisión dopaminérgica. Esto involucra la habilidad de guiar la atención, el pensamiento y la acción de acuerdo con los objetivos e intenciones frente a presiones conductuales competidoras (memoria de trabajo).

Cuando las personas juzgan que las violaciones morales personales son aceptables ya que sirven a un bien mayor (*greater good*), esas respuestas no solo involucran el razonamiento abstracto sino también el control cognitivo necesario para vencer las respuestas socioemocionales prepotentes generadas por dichos dilemas. Sin embargo, el “bien mayor” es moral y éticamente incompatible con la tortura, a veces seguida de muerte (con sacrificios violentos) que nos quieren vender los medios o los poderes dominantes para que aceptemos que se torture a un supuesto “terrorista” de ISIS para salvar vidas (muchas o pocas, no hay diferencia) como si esa conducta fuera “altruista”.

El aumento del tiempo de reacción (RT) marca el conflicto en los dilemas personales como competencia entre las reacciones emocionales prepotentes y el razonamiento abstracto del control cognitivo. El conflicto cognitivo activa la CCA en los altos niveles de RT junto con la DLPFC que involucra el razonamiento abstracto.

Las respuestas socioemocionales se contraponen a las del juzgamiento utilitario (sacrificar una vida para salvar la de otros cinco) en relación directa con la actividad de la DLPFC.

El *crying baby dilemma* (dilema del niño

que llora) implica un alto grado de control cognitivo. El infanticidio, en cambio, es de bajo nivel cognitivo y menor activación de la CCA y DLPFC con bajo RT.

También en los procesos difíciles de evaluar se activan la parte inferior de los lóbulos parietales y la ínsula anterior (IA) asociada con las emociones, sentimientos y juzgamientos morales específicos, personales y dificultosos que involucran actos considerados moralmente repugnantes en condiciones normales (*crying baby*).

La CCA interviene en la detección del conflicto (que se correlaciona con la activación de la PFC). La DLPFC se activa cuando el dilema moral es dificultoso y a consecuencia de la activación de la CCA para evaluar un control cognitivo en la toma de decisiones, lo que involucra un RT mayor de: 1 s en los rápidos y de 5-10 s en los largos.

Procesos neuronales involucrados en las respuestas empáticas y su neuromodulación

La empatía nos permite compartir la emoción, el dolor y la sensación de otros (véase capítulo de Teoría de la mente, en este mismo volumen). El modelo percepción-acción de la empatía establece que la observación o la imaginación de otra persona en un estado emocional particular activa automáticamente una representación de dicho estado en el observador. En estudios de imágenes se presenta evidencia de una activación común tanto del que experimenta como del observador, en las experiencias de disgusto, toque o dolor sea que se experimenten en uno mismo o cuando se perciben dichos sentimientos en los otros.

Así, los estudios de empatía en dolor muestran que la activación observada en IA, corteza fronto-insular (FI) y CCA al dolor en uno mismo se ve también cuando se observa

dolor en otra persona, indicando que los sistemas neurales subyacentes a los estados emocionales y corporales (*self-feeling*) son los mismos que subyacen en el procesamiento de nuestras habilidades empáticas.

¿Cómo se influyen estas propiedades en tanto queremos o no a quién experimenta el dolor? Se utilizó un modelo de juego económico (dilema del prisionero) para inducir agrado o antipatía a dos jugadores (actores) confederados que juegan de manera honrada o innoble un juego secuencial con los sujetos experimentales (hombres o mujeres). El “sujeto” es siempre quien mueve primero, pudiendo confiar (*fair*) en el otro jugador (enviándole dinero) o desconfiar (*unfair*) y guardarse el dinero. A su vez, los actores confederados (que mueven en segundo lugar) pueden elegir entre una respuesta noble (devolviendo mucho dinero) o innoble (devolviendo muy poco).

Los sujetos experimentales perciben la honradez o no de los actores confederados y tanto hombres como mujeres ven a los jugadores nobles como más “honrados, agradables, queribles y atractivos” que los que responden con estrategias no honradas (utilizando escalas psicológicas *ad hoc*).

Cuando los actores “queridos” o los “indeseables” fueron sometidos a estímulos dolorosos en sus manos, se registró con RMNf las áreas AI, FI y CCA de los sujetos observadores en tren de caracterizar sus respuestas empáticas al dolor ajeno. Se predecía que las respuestas empáticas al dolor en esas áreas cerebrales aparecerían al compartir el dolor de los jugadores nobles, pero dicha actividad se reduciría observando el dolor en la persona que jugó anteriormente de manera innoble y que esta reducción se acompañaría de un aumento en la actividad de las áreas cerebrales involucradas en los procesos de

recompensa como el estriado ventral y el NAC indicando satisfacción por el castigo del otro dado su comportamiento social innoble.

Las áreas cerebrales del *pain network* (redes del dolor) incrementaron su actividad en los sujetos experimentales que sufrieron dolor (IA bilateral y CCA) en ambos géneros extendiéndose a la corteza FI y al tallo cerebral. La CCA solo mostró significativo aumento de su actividad en mujeres con mayores puntajes en las escalas de empatía.

Al investigar el grado de respuestas empáticas en función de la nobleza (*fairness*) percibida en los otros, se observó en las áreas FI bilaterales midiendo picos de activación en voxels: menor actividad empática al dolor experimentado por los jugadores innobles y marcadas diferencias entre los sexos de los sujetos observadores.

Así, en mujeres la reducción en la actividad fue escasa, mientras que en los hombres no se activaron estas áreas FI cuando el dolor era experimentado por los jugadores innobles. En los hombres las diferencias en la activación empática ante el dolor de los jugadores nobles vs. innobles fue muy significativa, no siendo significativas las diferencias entre las mujeres.

Cuando se compararon las activaciones de las áreas de recompensa cerebral (estriado ventral/NAC) se observó gran activación del estriado ventral izquierdo/NAC en los hombres (no en las mujeres) al observar a los jugadores innobles experimentando dolor junto con la activación correspondiente de la OFC. Al comparar la activación de estas últimas áreas con una escala compuesta de “venganza” aplicada a los sujetos experimentales (posexperimento) se observó que los hombres expresan un mayor deseo de venganza que las

mujeres ($P>0,05$), es decir, las mujeres perdonan más. Los que puntuaron más alto en la escala de venganza activaron proporcionalmente (análisis de regresión) más el NAC al percibir al jugador innoble un estímulo doloroso.

Esto marca evidencias neurobiológicas sobre cómo la nobleza en las interacciones sociales determina la naturaleza de los vínculos afectivos entre la gente. *La cooperación nutre este vínculo, pero las conductas egoístas perjudiciales a los otros, comprometen este vínculo empático (por lo menos, en los varones) dado que las respuestas empáticas del cerebro fueron disminuidas o abolidas.*

Estos resultados sugieren un fundamento neural para las preferencias sociales, sugiriendo que las personas valoran los logros de los otros positivamente si perciben que esas personas actúan correctamente, pero los logros de los otros se aprecian negativamente si sus conductas son innobles o incorrectas. También indican que la gente prefiere cooperar con oponentes nobles y prefiere el castigo de los adversarios de conducta innoble.

Siendo estas conductas más marcadas en los hombres (quizás dependiendo del modelo experimental) esto marca, quizás, el rol predominante de los hombres en el mantenimiento de la justicia y el castigo a la violación de las normas en la sociedad humana.

Quizás también el rol maternante de la mujer fundamental en el apego madre-hijo influencia la capacidad de “venganza” que es menor entre las mujeres que entre los hombres, por lo menos, en las evaluaciones neurobiológicas de las conductas de los otros. La mujer “condena” menos, o su capacidad para perdonar es mayor.

Quizás también el rol diferente entre los

géneros en cuanto al amor y la ética de las conductas humanas sea fundamental en el establecimiento de sociedades más equilibradas ponderando la nobleza o su falta con la vara de medida más justa y que la misma sea aplicada equitativamente e independientemente del color, raza, creencia, género o ideología de las personas.

Trastornos de la conducta moral

Las conductas antisociales persistentes se definen como “alteraciones del sentido moral” o “insania moral” en una “perversión de los sentimientos naturales, afectos, inclinaciones, temperamentos, hábitos, disposiciones morales e impulsos naturales”.

Las evidencias primarias acerca de regiones específicas del cerebro que serían cruciales para la conducta moral provinieron de tempranos reportes de daños en lóbulo frontal y reportes neuroquirúrgicos de lesiones de guerra.

En la moderna cognición moral, los neurocientíficos tienden a enmarcar sus observaciones en un enfoque multidisciplinario o multinivel estrechando los vínculos entre la neurociencia, la neuropsicología y la psicología moral.

Eslinger y Damasio (1985) describen deficiencias en conductas morales en un paciente con daño en la corteza prefrontal ventralmedial (vmPFC) adquirida en la edad adulta con alteraciones en pruebas de “razonamiento moral” entendida como “los mecanismos mentales por los cuales se alcanzan los juzgamientos morales”.

Cuando estas lesiones se producen en edades tempranas se alteran tanto el razonamiento moral como las conductas que se generan a partir del mismo, lo que indicaría que el desarrollo moral puede ser interrumpido por daños tempranos en dicha estruc-

tura. También, aunque menos frecuentemente se presentan cambios en conducta moral por lesiones de la DLPFC.

El “trastorno de personalidad antisocial” o sociopatía y la psicopatía (forma severa de sociopatía) involucran conductas contrarias al bien común y generadoras de daños repetidos a los otros.

Si bien las normas sociales varían entre culturas y aún en nichos intraculturales (tipo “tribus urbanas”, mafias, etc.) las sociopatías y psicopatías no pueden quedar reducidas a “artefactos culturales” dado que sus manifestaciones nucleares son estables y fácilmente reconocibles (tanto histórica como transculturalmente).

La validez de las sociopatías se sustenta en estudios imagenológicos en psicópatas que difieren de los de las personas con conductas sociales normales.

Así se han encontrado:

- 1) reducción de la sustancia gris en la PFC.
- 2) anormal activación en regiones límbicas y en los lóbulos prefrontal y temporal.

Otras áreas cerebrales involucradas en la cognición moral:

- 1) cambios estructurales congénitos o adquiridos en lóbulos temporales (anterior).
- 2) disfunciones en circuitos neurales vinculados a la percepción social, como es el STS que, afectado en el autismo, se relaciona con la intencionalidad de los actos lo que lleva a una reducida experimentación del orgullo (amor propio o dignidad) o de la percepción de sentirse perplejo, turbado o avergonzado (*embarrassment*).

- 3) lesiones de las estructuras límbicas o paralímbicas, trastornan los mecanismos

motivacionales básicos como el impulso sexual, la vinculación social y la agresividad, llevando a violaciones morales extremas como ataques físicos sin motivo o pedofilia.

Los estudios estructurales o imagenológicos detectan en individuos psicopáticos anormalidades en casi todas estas áreas cerebrales. Utilizando diferentes pruebas que involucran juzgamientos morales (bueno-malo), dilemas morales y emociones morales en personas normales y con muy buena correlación entre la imagenología y las evidencias clínico-anatómicas se han identificado las siguientes áreas activadas en dichas tareas y en diferentes esquemas.

1) CPF: a) corteza frontotemporal área de Brodman 9/10 (BA), b) corteza prefrontal orbitomedial (mOPFC) (BA 10/11/25).

2) STS (región posterior) en las BA 21/39.

3) Lóbulos temporales anteriores (BA 20/21/38).

4) Ínsula.

5) Región precuneal (BA 7/31).

6) CCA (BA 24/32).

7) Regiones límbicas.

Los patrones de activación cerebral son similares en un amplio rango de pruebas, tareas, modalidades o estímulos indicando que el SNC utiliza las mismas redes para procesar información que tiene similar contenido perceptual aunque se pueden disociar circuitos en redes prefronto-témporo-límbicas en distintas emociones morales

como la culpa, el enojo o la sensación de perplejidad.

Green, en una visión jerarquizada del procesamiento cerebral, postula que las áreas cognitivas de la PFC y CCA, ejercen un “control cognitivo”, contrarrestando las respuestas emocionales: mPFC, CCP y STS en las respuestas utilitarias a los dilemas morales (sofocar al bebé que llora para salvar más vidas).

Las áreas emocionales, por el contrario, tienden a favorecer los juzgamientos morales personales, en una competición entre los roles de la cognición y la emoción (conflicto) para el juzgamiento moral.

Hipótesis de los marcadores somáticos

Damasio (1994,1996) observa que los pacientes con daño en la vmPFC, son capaces de detectar las implicancias de una situación social, pero incapaces de tomar decisiones apropiadas en la vida real y, por ende, son incapaces de distinguir automáticamente entre acciones ventajosas o perniciosas.

Esta deficiencia estaría marcada en la falta de respuestas galvánicas (dermopotenciales) de la piel ante situaciones perniciosas o desventajosas. La falta de desarrollo de respuestas autonómicas anticipatorias en pacientes con lesiones de la vmPFC lleva a conductas riesgosas siendo insensibles a las futuras consecuencias de sus actos (positivos o negativos) lo que se prueba en juegos de apuestas.

La teoría de la reversión de la respuesta social postula que pacientes con lesiones de la OFC, presentan anomalías en las tareas de reversión de las respuestas o su extinción, por lo que la conducta antisocial estaría vinculada a la imposibilidad de modificar conductas socialmente inapropiadas y

con resultado negativo.

Blair (2004) sugiere deficiencias en los trastornos antisociales del desarrollo de mecanismos inhibitorios de la violencia la que enfatiza el rol de la amígdala en el condicionamiento aversivo y en la socialización moral.

Un modelo integrativo de Moll (2005) postula que se forman complejos evento – rasgo o característica – emoción (EFEC's, por sus siglas en inglés) a través de mecanismos de *binding*:

1) secuencial entre complejos estructurados de eventos guardados como memorias de largo plazo en la PFC.

2) temporal entre regiones anatómicamente bien conectadas que conforman la percepción gestáltica (patrón unificado o integrado de distintos estímulos sensoriales en una única percepción).

3) Formación de memorias episódicas por actividad sincronizada de regiones débilmente conectadas anatómicamente.

En la PFC distintas regiones participan en la representación del conocimiento de eventos secuenciales. Así, las tareas rutinarias, sobre aprendidas, se guardan en los sectores mediales y posteriores mientras que los eventos menos predecibles lo hacen en la DLPFC. Los sectores anteriores de la PFC guardan los objetivos a alcanzar a largo plazo (hacer planes o pensar en el futuro). Por último, los sectores ventromediales de la PFC se encuentran involucrados en la representación del conocimiento de eventos sociales y emocionales y, por ello, es esencial en la formación de actitudes y estereotipos sociales.

La percepción de características sociales y funcionales del entorno se extrae de las

expresiones faciales, la dirección de las miradas, la prosodia, las posturas corporales y los gestos y la región posterior del STS es clave en el guardado de estas representaciones, lo que se confirma por las anomalías morfológicas y su correlato en una deficiente decodificación social que se encuentra en el autismo.

La corteza temporal anterior es importante en las características semánticas que se extraen de diferentes situaciones sociales y se encuentra alterada en la denominación de las acciones humanas y su representación, por lo cual las lesiones de esta región cortical generan graves alteraciones conductuales (atrofia temporal anterior en la demencia semántica) y anormal actividad en individuos psicopáticos.

Los estados motivacionales centrales y emocionales que son fundamentales en las conductas morales se relacionan con las regiones límbicas y paralímbicas que monitorean los estados motivacionales y emocionales del propio cuerpo: homeostasis corporal y sentimiento de sí mismo (*self-feeling*). Junto a otras regiones involucradas (amígdala, núcleos septales, estriado ventral, fascículo telencefálico medial, ATV y corteza paralímbica), el hipotálamo tiene un rol central en la emocionalidad “no direccionada” como la atracción sexual, el apego social, el hambre, la agresión y los placeres extremos.

Los núcleos o regiones límbicas participan en una amplia gama de conductas a través de conexiones recíprocas anatómicamente bien definidas con la PFC y otras regiones corticales. En este contexto, estas redes cortico-límbicas juegan un rol central en la motivación de las conductas morales. Así, por ejemplo, la representación cortical permite notar que alguien está herido mientras que el estado emocional (ansiedad,

cariño, apego) conduce a ayudar a la persona que sufre. Por lo cual, desde un punto de vista distinto de lo que postula Green (2003, 2004) de conflicto entre la cognición y la emoción es un circuito integrado el que conecta las áreas involucradas, por lo cual, la conducta resultante es también la consecuencia de esta integración anatómica y funcional entre los mecanismos cognitivos racionales y los emocionales.

Si las emociones básicas resultan de percepciones, imaginación o recuerdos de relevancia personal, *las emociones morales se vinculan con el interés o bienestar de otras personas o de la sociedad en su conjunto.*

La lectura de la mente y el autismo

Las personas con trastornos autísticos son incapaces de “leer la mente”, una habilidad ubicua y común entre los humanos y necesaria para las interacciones

sociales comunes (Veáse en este volumen el capítulo de Teoría de la mente).

El defecto más relevante del autismo es un déficit devastador en el *insight* social humano que se designa como “ceguera mental” (*mindblindness*, Baron Cohen et al., 1995).

La ToM o “mentalización” presupone que los individuos normales al poseer la capacidad de “leer la mente” atribuyen estados mentales a sí mismos (*self*) y a los otros sobre la base de sus propios pensamientos y sentimientos, lo que desde unos 2000 años antes de Cristo se condensa en “no hacer a los demás lo que no quisieras que te hagan a vos mismo”.

En la hipótesis de la ceguera mental se considera, en base a resultados de imagenología funcional, que la alteración es el resultado de una disfunción de un circuito dedicado a procesar los mecanismos neurocognitivos responsables de la lectura de la mente.

Bibliografía

- Higgins ET, Bargh, JA. Social cognition and social perception. *Annu Rev Psychol* 1987; 38: 369-425.
- Baron-Cohen S, Campbell R, Karmiloff-Smith A, Grant, J, Walker, J. Are children with autism blind to the mentalistic significance of the eyes? *Br J Dev Psychol* 1995; 13: 379-398.
- Blair, RJ. The roles of orbital cortex in the modulation of antisocial behavior. *Brain and Cognition* 2004; 55: 198-208.
- Casebeer WD. Moral cognition and its neural constituents. *Nat Rev Neurosci* 2003; 4: 840-847.
- Crick F, Clark J. The astonishing hypothesis. *J Conscious Stud* 1994, 1: 10-16.
- Damasio A. Descartes' error and the future of human life. *Sci Am* 1994; 271: 144.
- Damasio A. El error de Descartes o la razón de las emociones. Santiago (Chile): Andrés Bello, 1996.
- Dubrovsky B. Three topics in Bunge's treatise in basic philosophy. En: Weingartner P, Dorn G. editores. *The mind-body, teleology and health and disease. Studies on Mario Bunge's Treatise*. Reidel Publishing Company; 1990, p. 193-204.
- Eslinger PJ, Damasio, AR. (1985). Severe disturbance of higher cognition after bilateral frontal lobe ablation patient EVR. *Neurology* 1985; 35: 1731-1731.
- Greene J. From neural 'is' to moral 'ought': what are the moral implications of neuroscientific moral psychology? *Nature Rev Neurosci* 2003; 4: 846-850.
- Greene, JD, Nystrom LE, Engell, AD, Darley JM, Cohen, JD. The neural bases of cognitive conflict and control in moral judgment. *Neuron* 2004; 44: 389-400.
- Haidt J. The new synthesis in moral psychology. *Science* 2007; 316 : 998-1002.
- Koenigs M, Young L, Adolphs R, Tranel, D, Cushman, F, Hauser M, Damasio, A. Damage to the prefrontal cortex increases utilitarian moral judgements. *Nature* 2007, 446: 908-911.
- Kohlberg, L. Moral stages and moralization: The cognitive-developmental approach. *Moral development and behavior: Theory,*

research, and social issues 1976, 31-53.

- Mendez MF, Anderson E, Shapira JS An investigation of moral judgement in frontotemporal dementia. *Cogn Behav Neurol* 2005; 18: 193-197.
 - Moll J, Zahn R., de Oliveira-Souza R, Krueger F, Grafman, J. The neural basis of human moral cognition. *Nat Rev Neurosci* 2005; 6: 799-809.
 - Seymour B, Singer T, Dolan R. The neurobiology of punishment. *Nat Rev Neurosci* 2007; Vol. 8: 300-311.
 - Singer T, Seymour B, O' Doherty JP, Stephan KE, Dolan RJ, Frith CD. Empathic neural responses are modulated by the perceived fairness of others. *Nature* 2006; 439: 466-469.
 - Wilson, EO. *Sociobiology. The New Synthesis*. Cambridge MA (USA): Belk-nap/Harvard University Press; 1975
 - Wundt, W. *Compendium of psychology*. Torino, France: Clausen; 1890.
 - Zajonc, RB. Feeling and thinking: Preferences need no inferences. *American psychologist* 1980; 35: 151.
 - Zieher, LM. La conciencia moral y su procesamiento cognitivo. *Psicofarmacología* 2008; 50:11-16.
-

Teoría de la mente: un paradigma para unir la brecha entre la neurona y la mente

Dr. Diego Cohen

Resumen

La teoría de la mente (ToM) representa un paradigma que permite considerar los estados mentales en términos de fantasías, deseos, actitudes, creencias, valores, etc. tanto en uno mismo como en los demás. La ToM resulta una herramienta fundamental para separar esos estados como propios o ajenos permitiendo la diferenciación mental al igual que los aspectos similares del procesamiento mental. El presente trabajo ofrece un marco conceptual para comprenderla y una serie de modelos que incorporan el procesamiento a nivel neuronal, neurofisiológico, regional cerebral y cognitivo/afectivo, llegando finalmente al último nivel individual/social. Se explicitan aplicaciones psicopatológicas en forma breve en las cuales se observan fallas más leves o severas en la ToM. Se considera que la ToM es una propiedad de la mente casi exclusivamente humana y universal que hace a nuestra distinción como especie.

Palabras clave

Teoría de la mente - Procesamiento cerebral - Estados mentales - Pensamiento.

“Es solo mediante la empatía que conocemos la existencia de vida psíquica distinta a la propia”

(S. Freud, 1926)

Introducción y definiciones

El cerebro humano es, tal vez, el objeto más complejo del universo, se calcula que el número de neuronas se encuentra en el

orden de 8.6×10^{11} y el número de sinapsis en 10^{14} (Fornito et al., 2015). Nuestro cerebro es el órgano del cuerpo que más irrigación sanguínea consume (25%) a pesar de su bajo peso relativo (Craig, 2009). Su función principal es esencialmente la de coordinar los *inputs* internos y externos para lograr una respuesta coherente y adaptada al entorno.

Paradigma significa, en breve, algo que se

toma como modelo digno de seguir y que introduce cambios sustanciales en conocimientos previos referidos a la misma disciplina. El término puede usarse también como patrón, frente al cual pueden realizarse comparaciones para acentuar la consolidación de disciplinas. En síntesis el concepto de paradigma en el sentido epistemológico, alude al conjunto de prácticas, conocimientos y teorías que conforman una disciplina dentro de un contexto histórico (<https://es.wikipedia.org/wiki/Paradigma>).

El término teoría de la mente (ToM) fue introducido por los primatólogos Premack y Woodruff (Premack et al., 1978) quienes en sus investigaciones hacia finales de los setenta se preguntaron si el chimpancé podría tener una “teoría de la mente”, el término teoría, para estos autores no remite a la construcción de sistemas de hipótesis articuladas y complejas para explicar los estados mentales, sino a un paradigma que no puede explicarse en hechos directamente observables, el sistema puede ser utilizado para predecir la conducta de los otros y comprende estados mentales intencionales y proposicionales como pensamiento, creencia, duda, suposición, imitación. Concluyeron que los chimpancés estudiados, tenían formas rudimentarias de ToM que le permitía comprender formas simples de intencionalidad, resolución de problemas y elección de alternativas.

El objetivo del presente trabajo es considerar un marco conceptual para la ToM, explicar su desarrollo evolutivo correlacionado con el funcionamiento cerebral y considerar un posible modelo mental emergente de la actividad de circuitos neuronales integrados. Esto permitiría tener en cuenta las propiedades de la ToM como expresión de endofenotipos complejos relativos a estados mentales esenciales para la sociali-

zación, el aprendizaje y la evolución de nuestra especie, ya que una de las finalidades de la ToM es crear estados mentales subjetivos (Fonagy et al., 2014) teniendo en cuenta que el procesamiento de la ToM determina estados epistémicos, es decir, información que puede ser transmitida entre generaciones.

La ToM es la capacidad para comprender nuestros propios pensamientos y los de los demás en términos de estados mentales: creencias, pensamientos, sentimientos, fantasías, etc. El aspecto central de la ToM es **poder comprender el estado mental de los otros**, por lo tanto, implica la capacidad para reconocer que los demás tienen una mente distinta y separada de la nuestra, para lograrlo, empleamos la capacidad para poder “leer” qué sucede la mente del otro, por ejemplo, a través de la expresión facial, tono de voz y otras formas de comunicación no verbal.

La ToM nos facilita predecir, comprender y manipular la conducta. No representa un concepto unívoco, ciertos autores la relacionan con otros conceptos similares: “mentalización”; “lectura de la mente”; “consciencia plena”; “psicología del sentido común” y “psicología popular” (Choi-Kain et al., 2008, Goldman et al., 2012) (Figura 1).

La ToM parece estar organizada, en parte, mediante módulos de estructuras cognitivas innatas que se activan a medida que ocurre el desarrollo cognitivo y emocional en etapas preprogramadas. En síntesis, la ToM sería parte de nuestro acervo genético que se pone en marcha mediante la participación del entorno y de la cultura (Goldman, 2012). Los constructos mentales centrales de la ToM comprenden: deseos, creencias y el modo “como si”, es decir, la capacidad para diferenciar reali-

dad de fantasía que se observa especialmente en el juego de los niños al menos hasta los 6 años.

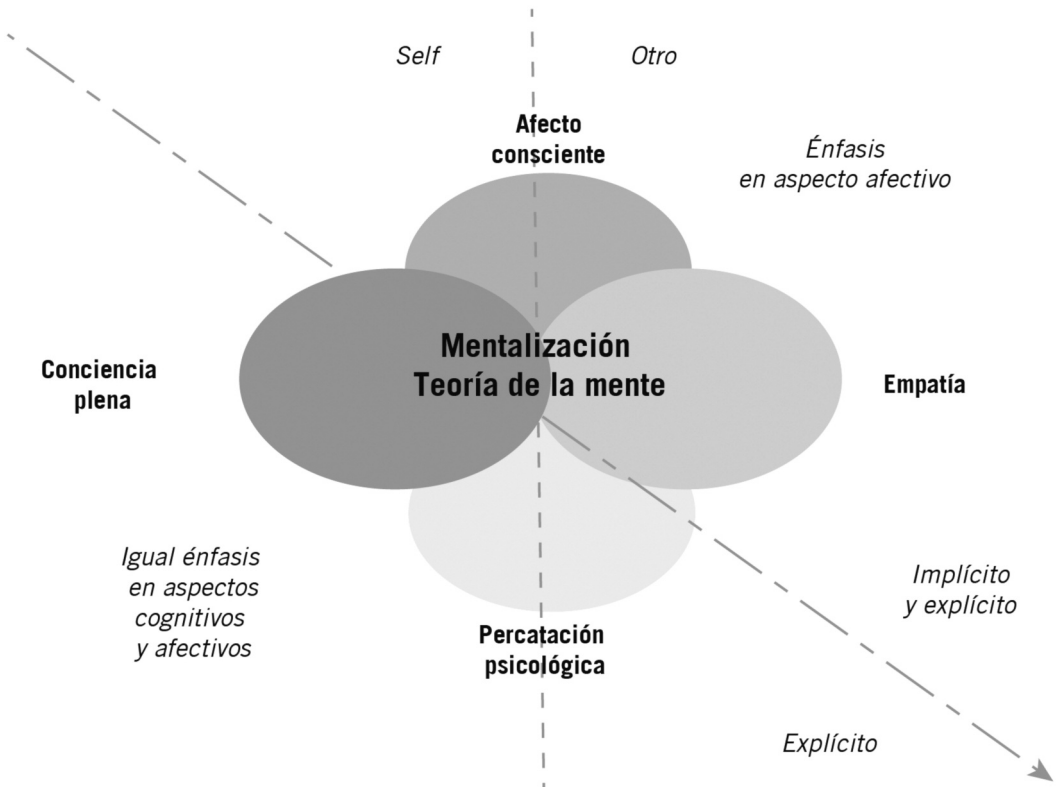
Entre los 18 meses y los 24 meses de edad, se observa una habilidad especial para referirse y diferenciar las proposiciones “querer”; “sentir”; “desear”; “necesitar” y las diferencias emocionales entre tristeza y alegría, saber y pensar y finalmente conocer la naturaleza como si de la realidad y el entorno expresado en términos de

estados mentales con diversos contenidos emocionales/cognitivos. Finalmente, el desarrollo del lenguaje, la capacidad narrativa y la memoria autobiográfica junto con las memorias emocionales consolidan la capacidad de la ToM asociado al desarrollo de las funciones ejecutivas (Korkmas, 2011).

Leslie (1994; 2004) concluye que existen cuatro propiedades centrales de ToM: 1) especificidad de dominio; 2) emplea un sistema representacional que describe actitudes

Figura 1

Teoría de la mente y conceptos relacionados



Modificado de Choi-Kain et al., 2008.

proposicionales; 3) capacidad innata para adquirir una teoría del conocimiento y 4) se encuentra dañada en los desórdenes del espectro autista (Eapen et al., 2014; Leslie, 1991).

El desarrollo y adquisición de ToM facilita la transmisión cultural y la vida grupal es, por lo tanto, una adquisición social crucial aparentemente exclusiva de nuestra especie. Esta definición permite considerar a la ToM como un concepto amplio que incluye varios estados y correspondientes correlatos neuronales.

Por ejemplo, para comprender por qué Federico de 5 años cree que a *Alejandro* de la misma edad no le gusta jugar al fútbol, tendríamos que pensar cómo Federico “*adivina*” emociones y deseos en su compañero de juegos y considerar que sus propios deseos e intenciones son propias y “*diferentes*” a las de Alejandro.

La ToM representa un desarrollo evolutivo, un logro que nos permite navegar en el mundo social y también de alguna manera simularlo, parecido a aquello que realizan los pilotos para entrenarse empleando módulos de la corteza prefrontal (CPF).

En su interesante obra “Arqueología de la mente”, S Mithen considera que la habilidades que implican la ToM (creencia / deseo / separación de la mentes) derivan de “una estructura psicológica innata, un módulo mental rico en contenido que crea interpretaciones [.....] del comportamiento humano en términos mentales (Mithen, 1996).

En este trabajo defino **estados mentales** como estados transitorios cognitivos/emocionales que pueden ser descriptos por su contenido y la relación que el sujeto asume respecto de los mismos (percepciones, creencias, temores, memorias, imaginación, etc.), por otra parte, tomo la definición de

pensamiento de Christoff et al. (Christoff et al., 2016), acerca del **pensamiento** como un estado mental o secuencia de estados mentales, incluidos las transiciones entre esos estados.

La ToM evoluciona con el fin último de favorecer la **confianza epistémica** (Fonagy et al., 2014), esto significa la capacidad de disposición del individuo para considerar la nueva información transmitida por otro sujeto como confiable, generalizable y relevante para sí mismo. Dicha información emocional y cultural se transmite mediante “claves ostensivas”: tono emocional, expresión facial, contacto visual y otros gestos expresados por la madre que reflejan estados mentales no muy bien codificados o cartografiados en el niño hasta determinada etapa del desarrollo.

La transmisión de estos conocimientos resulta esencial para relajar un sistema de la ToM conocido como vigilancia epistémica, es decir, la conducta que favorece nuestra defensa y nos protege mediante el miedo, la desconfianza y la decepción acerca de la información transmitida. Resulta un nexo entre el cerebro y la mente considerar que esta información es almacenada mediante memorias procedurales, semánticas y episódicas junto con sus respectivos circuitos (Tulving, 1987). Es así como las experiencias emocionales son transmitidas desde la madre al niño de una forma marcada, ostensible y contingente que permite al niño, construir lentamente su propio mapa emocional (su propia ToM), de acuerdo con Fonagy (2014) el aprendizaje emocional y la “confianza epistémica” ocurre de afuera hacia adentro, “mírame así es como te estás sintiendo”, veremos más adelante el posible rol de las neuronas en espejo en el proceso.

En este trabajo se explora la relación de

la ToM con los diferentes niveles de procesamiento cerebral, se describen en forma abreviada las pruebas que permiten evaluar en forma empírica la capacidad para tener y operar con una ToM. Se considera en forma teórica un modelo que permite modelar la ToM como la propiedad emergente del procesamiento cerebral; un modelo teórico neurofisiológico: el procesamiento por defecto que explicaría la capacidad de reconocer los propios estados mentales y el de los otros; los circuitos y elementos celulares que podrían sustentarla, por ejemplo, el sistema de neuronas en espejo y las células de von Economo (VN). La forma por la cual la evolución biológica y social determinó un procesamiento afectivo emocional y cognitivo fundamental y, finalmente, una breve aplicación psicopatológica en los casos de deficiencia de ToM.

ToM como propiedad emergente del procesamiento cerebral

Consideramos aquí la tesis y modelo central de Bunge. El epistemólogo argentino-canadiense emplea el concepto 'sistema' para representar 'una cosa compuesta de partes que no son mutuamente independientes; que, por el contrario, se encuentran interconectadas'. Todo sistema posee al menos una cualidad (propiedad) nueva y diferente a las ya poseídas por sus componentes (Bunge, 1988; Di Carlo, 2014). Por ejemplo, un determinado sistema de redes neuronales corticales y subcorticales junto con sus respectivas conexiones que pueden procesar emociones y cogniciones. 'Todo sistema posee al menos una propiedad emergente' es una categoría ontológica, es decir, un proceso a través del cual se originan las innovaciones cualitativas (por ejemplo, procesos mentales) y que posibilita que

un conjunto de elementos (por ejemplo, neuronas) pueda diferenciarse como sistema (por ejemplo, red neuronal) que ejecutan una nueva función ej. ToM.

Mediante este modelo puede considerarse a la ToM como un conjunto de capacidades cognitivas/socioafectivas innatas y luego modificadas por el entorno hasta finales de la adolescencia y, tal vez, continuar durante la vida adulta. Lentamente el cerebro junto con el entorno genera un mecanismo para conocerse a sí mismo, los demás y proyectarse hacia el futuro.

La temprana capacidad para diferenciar mundo interno respecto de mundo externo sobre la base de la **percepción visual de movimiento de los objetos** configura uno de los primeros mecanismos de estructuración de la ToM. El aprendizaje por imitación facilitado por el sistema de neuronas espejo (MNS) sistema que se explicará más adelante, observable en períodos muy tempranos de la vida confiere un andamiaje para el reconocimientos de los estados mentales asociados a las primeras experiencias en el contacto materno que brindan seguridad (apego). Se forma de esta manera un sentido del **self como agente**, es decir, como un individuo con intenciones, capacidades y objetivos que se reconoce a sí mismo como tal (un componente esencial de la subjetividad, una de la propiedades fundamentales de la mente).

Los mapas cerebrales creados a partir del reconocimiento de las necesidades corporales y el logro de la homeostasis se encuentran involucrados en el reconocimiento de emociones y sus componentes conscientes expresados como sentimientos (Damasio, 2003, 2006). Lentamente se genera un estado reconocido como propio (*self*). De la interacción de circuitos amigdalinos-corticales y sus conexiones recíprocas junto con las eferencias viscerales, emerge la capacidad

para el procesamiento emocional. Se podría considerar de esta manera en primera instancia un procesamiento *bottom-up* proveniente de aferencias corporales, procesamiento subcortical a nivel de la amígdala y control final mediante la actividad de PFC y funciones ejecutivas que retroalimentan la actividad de los núcleos amigdalinos y las acciones finales del individuo.

En síntesis, el desarrollo de la ToM parece ser un “propiedad emergente” del procesamiento de un sistema neuronal central relacionado con la amígdala y sus conexiones recíprocas con la OFC asociado a sistemas que sirven a otras funciones y secundariamente procesan saliencias afectivas, visuoespaciales, de movimiento y ejecutivas basadas entre otros sistemas en el MNS (Tirapu-Ustároz et al., 2007). Estas capacidades que parecen ser únicas para nuestra especie, son también universales y son debidas en gran parte al desarrollo de programas neuronales que permiten y facilitan la interacción social.

Para el desarrollo de estas habilidades, resulta importante **el uso del lenguaje**, mediante la adquisición en la interacción del niño con los adultos de capacidades “conversacionales” (Siegal et al., 2002). La imitación e identificación serían procesos básicos de ToM que conformarían el nivel emergente personal intersubjetivo (Gallese, 2006).

Procesamiento de nivel neuronal: el sistema de neuronas en espejo y las células von economo

ToM y sistema de neuronas espejo

El sistema de neuronas espejo (MNS por sus siglas en inglés) corresponde a la acti-

vidad de un grupo celular que se activa en la región premotora y parietal del macaco cuando realiza una acción dirigida a un objetivo o bien cuando observa una serie de movimientos en otros de su misma especie. Los estudios realizados señalan un grado importante de conexión frontoparietal sensoriomotora que se activa frente a la visualización y observación de actos. El patrón de conexión frontoparietal sería puntual uno a uno transmitiendo información somatosensorial y visual desde la parte anterior parietal hacia áreas frontales que contienen mapas de representación motora. La conducta imitativa parece ser central en la integración frontoparietal sensoriomotora. Mediante la simulación de la acción de otra persona y el correspondiente mapeo cerebral de dicha acción junto con la activación de las propias acciones motoras codificadas y sus consecuencias (almacenamiento que parece estar ubicado en el cerebelo), resulta posible estimar el estado interno de la persona observada, este sistema de simulación puede ofrecer predicciones acerca de la acción futura de esa misma persona, esto puede conformar un nuevo marco para las ideas reminiscentes de conceptos filosóficos que sostienen **que comprendemos la mente de las personas mediante la simulación de sus conductas** (Blackmore, 2001).

Propiedades individuales de las neuronas espejo

El sistema tiene capacidad para codificar acciones abstractas observadas en los otros de la misma especie y codificar sonidos, por ejemplo, en monos cuando el observado rompe nueces para alimentarse. Estos hechos señalan un rol hipotético del MNS en la codificación del lenguaje, ya que existe un *input* auditivo entre las capacidades

sensoriales y motoras del MNS. El MNS sería importante también en el procesamiento afectivo ya que pueden intervenir en el reconocimiento de las expresiones faciales. Otra función importante en la cual interviene este sistema es el de imitación, esta acción permite la comunicación no verbal y la captación del estado emocional de los otros otorgándole sustrato neuronal a los procesos de empatía centrales en la ToM (Gallese, 2001).

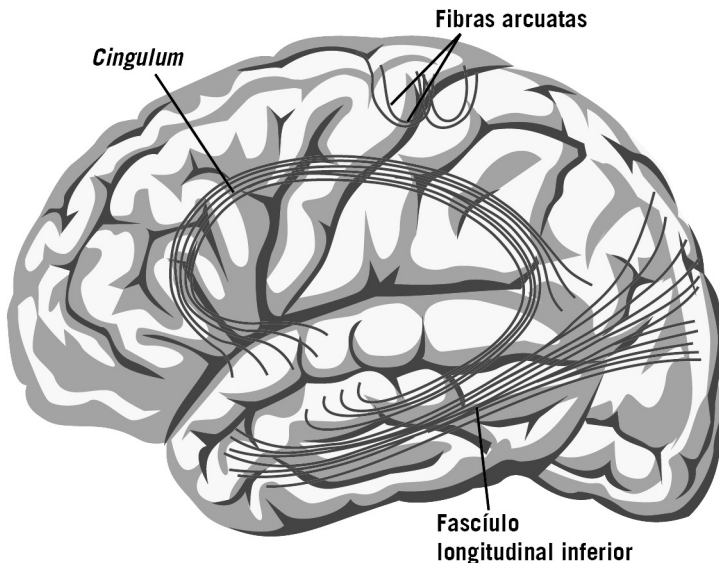
Las áreas involucradas en la observación y ejecución de los actos de acuerdo con los estudios de resonancia nuclear magnética funcional (fMRI) comprenden: 1) parte opercular del giro frontal inferior que inclu-

ye el área de Broca y 2) parte rostral de la corteza parietal inferior. La inclusión del área de Broca sugiere que el MNS resulta un precursor de los mecanismos neuronales del aprendizaje del lenguaje, el MNS parece ser importante en la imitación de acciones en la vida temprana como ya fue mencionado.

Las investigaciones determinan la existencia de un circuito central para los procesos de imitación codificados por el MNS, este involucra: 1) región frontal inferior que parece ser importante en la determinación de los objetivos de una determinada acción; 2) región parietal inferior relacionada con el procesamiento motor y 3) surco temporal

Figura 2

Representación esquemática del fascículo arcuato



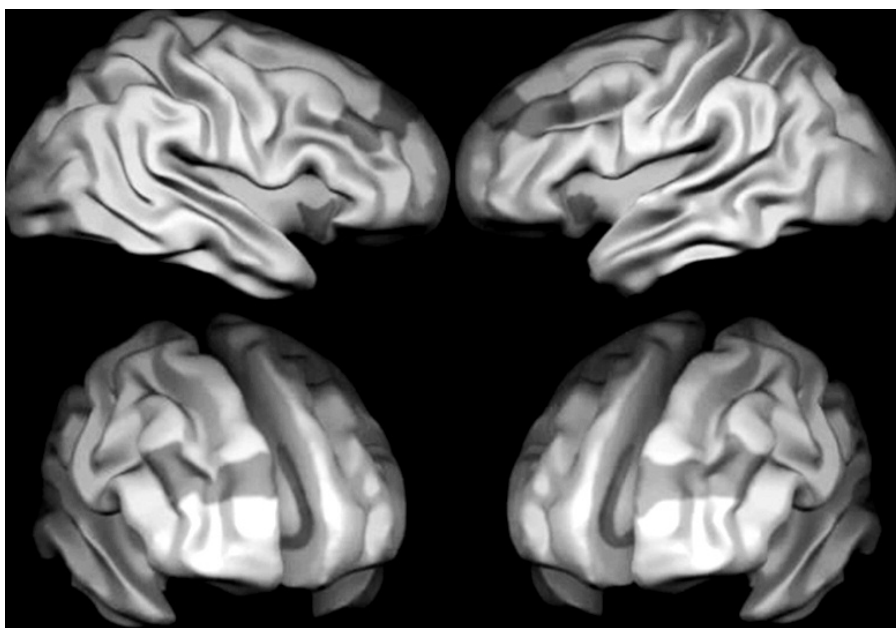
superior (STS) involucrado con el procesamiento visual complejo.

En las imágenes por difusión de tensor, (una forma de distinguir la sustancia blanca), se observa un patrón de fuerte conexión de fibras que discurren en paralelo al fascículo arcuato (Figura 2) que conecta la corteza temporal superior, parietal inferior y frontal inferior. Resulta importante la conexión que este haz de fibras realiza entre las áreas del lenguaje de Wernicke y Brocca (Snell, 1999). Como se mencionó más arri-

ba el MNS interviene en la conducta imitativa, cuanto mayor resulta esta, mayor empatía se lograría. La conducta imitativa se lograría mediante la identificación e **incorporación de la expresión facial y postura corporal de los otros**, por lo tanto, si el MNS abarca estos procesos, estaría en juego el procesamiento límbico de las emociones. En monos el MNS y el sistema límbico se conectan mediante la ínsula (IN), se reconoce que un sistema de redes amplio que conecta la IN y partes del sistema límbico

Figura 3a

Ubicación de las neuronas von economo



Córtex fronto insular (FI) – Procesa signos sensoriales.

Ínsula anterior (AI) – Procesa y reacciona a emociones

Córtex cingulado anterior (ACC) – Procesa emociones, particularmente las negativas.

También crea sensación de *self*.

se encuentran relacionados con la conducta empática (Gallese, 2005).

En síntesis, el MNS simula la expresión facial, la ínsula conecta este sistema con áreas límbicas para agregarle el procesamiento emocional (Iacoboni, 2012).

Las disfunciones del MNS se observan en los desórdenes del espectro autista (ASD), el déficit central en este espectro de patología parece ser en la imitación y empatía, se considera la severa dificultad en las representaciones internas de estados corporales asociados con las emociones y acciones.

Se supone que en síndrome de Asperger existe una disfunción en el circuito central de la imitación por un retraso en el desarrollo de este circuito y disfunción en la conexión entre el circuito MNS y el *input* visual. (Iacoboni et al., 2006).

ToM y procesamiento celular: las neuronas de von economo (VEN)

Las VEN son neuronas largas bipolares, localizadas en la corteza frontoinsular (FI) y

Figura 3b

Ubicación de las neuronas von economo

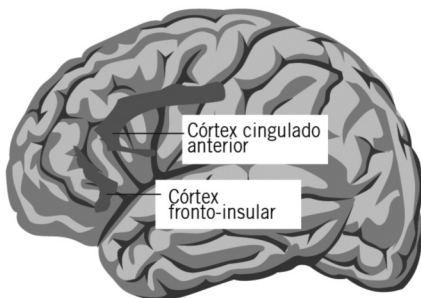
Céculas de juicio

Las neuronas von economo pueden jugar un rol importante en nuestro sentido de *self*

Neuronas von economo

Permiten las conexiones de alta velocidad necesarias para los juicios emocionales e intuitivos rápidos.

Estas células se encuentran solo en dos pequeñas áreas del cerebro.



Otro tipo de neuronas

Motora

Envían señales a partes del cuerpo, por ejemplo músculos, para dirigir el movimiento



Piramidal

Involucrada en varias áreas de la cognición como reconocimiento de objetos en el córtex visual



Sensorial

Transmite señales desde el resto del cuerpo al cerebro



Interneuronas

Conexiones puente entre otras neuronas



área límbica anterior con cierta asimetría en su distribución, ya que suelen ser más abundantes en el hemisferio derecho. Las VEN tienen un árbol dendrítico estrecho que atraviesa las capas de la corteza cerebral. Comienzan a desarrollarse en la semana 36 de vida posnatal (Figura 3a y 3b). Estas células parecen ser neuronas de proyección con conexiones axonales que se extienden sobre la sustancia blanca subyacente hacia otras partes del cerebro.

Las VEN procesan las siguientes funciones: consciencia y reconocimiento del sí mismo y los otros (determinante crucial de la ToM); toma de decisiones dentro de ciertas condiciones; junto con la IA y la corteza cingulada (CC) son componentes del sistema de control flexible de las acciones dirigidas a un objetivo, la IA y la CC son activadas por conductas empáticas cuando se observa el sufrimiento de los otros. Las VEN resultan activadas en los circuitos IA y CC frente a señales prosociales tales como amor y confianza. Desde el punto de vista del desarrollo, resulta interesante que se observa mayor número de células VEN hacia el final de la adolescencia produciéndose un engrosamiento en la corteza FI y OFC de aproximadamente 0.3 mm (Allman et al., 2011).

Existen varios puntos de coincidencia entre el nivel celular de procesamiento (VEN), su ubicación topográfica y funcionalidad respecto de las propiedades de la ToM: empatía, sentido del sí mismo, procesamiento emocional, funciones ejecutivas y conductas socioafectivas.

Nivel de circuitos la ToM: el modelo mental basado en el procesamiento cerebral por defecto

El modelo de procesamiento neuronal por

defecto (DN) comprende la actividad cerebral basal en reposo cuando el sujeto experimental no se encuentra realizando una tarea específica, el DN involucra varias redes y regiones interconectadas que se activan durante el pensamiento, la evocación mnésica y el razonamiento complejo, este sistema, se correlaciona con la actividad mental compleja durante los sueños diurnos, la actividad onírica y cuando se deja vagar el pensamiento sin un objetivo predeterminado y relativamente separado de la realidad social o física (Christoff et al., 2016). Al mismo tiempo permite una orientación hacia los pensamientos internos reclutando procesos de memoria autobiográfica y de mentalización. La red de DN resulta importante en pensamientos autorreferenciales, que incluyen las saliencias (emociones y pensamientos relevantes hacia los cuales se dirige la atención) de “claves” y situaciones importantes que captan la atención de orden interno y/o externo (Zieher, 2016).

El modelo DN comprende varias regiones, siendo la principal el DNc (*core*) que se caracteriza por ser un nodo (hub) de alta conectividad orientado a la cognición interna. El DNc, se correlaciona con actividad de la CPF medial anterior (amPFC), corteza cingular posterior (PCC) y lóbulo parietal posterior inferior (pIPL).

El segundo sistema, DNmtl se encuentra centrado alrededor del lóbulo temporal medial (MTL) incluye la corteza parahipocampal (PHC) y la formación del hipocampo (HF).

El tercer componente, DNsub3, se extiende de forma más dorsal e incluye la corteza dorsomedial PFC (dmPFC), el córtex temporal lateral (LTC) extendiéndose hacia la corteza temporopolar y partes del giro frontal inferior (IFG). Como podemos apreciar, varias de estas áreas abarcan regiones utilizadas para procesar ToM y cooptadas de otras funciones. Resulta importante señalar

que el segundo subsistema, DNmtl se correlaciona con la memoria y la construcción mental de simulaciones, esto último significa una combinación flexible de distintos elementos tomados de experiencias previas utilizados para la construcción de un nuevo evento por lo general futuro, es decir, parte de la corteza cerebral se comportaría como un simulador de entrenamiento a la manera de los simuladores de manejo de aviones o automóviles que no representan la realidad como tal sino como un modelo virtual.

El tercer subsistema parece involucrado en una amplia variedad de acciones incluyendo la mentalización, el procesamiento conceptual y emocional. Estos dos subsistemas se conectan ampliamente con el DNC que fue mencionado como nodo central de conducción de información cognitiva/emocional.

La actividad de la mPFC parece ser la de menor grado durante el reposo. Este modelo de DN puede sustentar un estado de evaluación del *self* mantenida a lo largo del tiempo que ayudaría a las personas a considerar sus fortalezas y debilidades cuando deben planear actividades futuras, sin embargo, estudios de imágenes recientes, comienzan a investigar si este sistema puede ser considerado como un evaluador preciso del estado del *self* o encontrarse correlacionado con un estado de sentimiento de bienestar acerca del *self*, resulta de todas maneras, por ambas funciones un componente importante para la ToM tal como fue definida: como un sistema para comprender el estado propio y el de los otros (Beer, 2007). La asociación con la actividad proveniente de la OFC, permite conjeturar que este sistema cuando opera correctamente, se encuentra relacionado con una vivencia positiva del *self* a expen-

sas de vivencias de valencia negativas del *self* conduciendo al riesgo de sesgo por sobrevaloración que induce distorsiones en la ToM.

ToM y procesamiento del nivel regiones cerebrales

La capacidad para comprender estados mentales propios y de los otros, abarca una serie de sistemas neuronales anatómicos ampliamente distribuidos. Ciertos componentes neuroanatómicos del sistema **son compartidos con otras funciones** como aquellas que procesan el lenguaje en el hemisferio frontal izquierdo, los lóbulos frontales (funciones ejecutivas) y la corteza parietal temporal izquierda (llamados sistemas “cooptados” por ToM).

Sin embargo, el sistema comprende un componente central y fundamental, tal vez propio de la ToM centrado en **circuitos amigdalinos** (Siegal et al., 2002). Las investigaciones mediante imágenes no resultan concluyentes, pero señalan como correlatos de ToM amplias áreas corticales y subcorticales incluido el cerebelo. La ToM abarca tanto las **funciones ejecutivas** (un conjunto de capacidades que incluye la atención selectiva; el planeamiento de la conducta; las respuestas de inhibición y la manipulación de la información en tareas de resolución de problemas) como la capacidad visuoespacial de seguir objetos en movimiento. En este sentido Frith (Frith et al., 2003) considera que la ToM evoluciona a partir de la capacidad de sistemas de procesamiento perceptual relacionados con el seguimiento del movimiento de objetos animados.

Se expone a continuación cada una de estas habilidades por separado, teniendo en cuenta que todas las funciones consideradas

trabajarían en forma integrada.

Corteza paracingulada anterior bilateral (pCCA)

Responsable de desacoplar la realidad exterior respecto de la realidad subjetiva, como un medio para diferenciar estados mentales internos respecto de los externos ya sean referidos a situaciones o personas (Gallagher et al., 2003; Fletcher et al., 1995).

La pCCA corresponde al área 32 en la topografía de Brodman y se encuentra ubicada por delante de la rodilla del cuerpo calloso. La activación bilateral de esta región se relaciona también con las acciones altruistas de cooperación que permiten beneficios mutuos y la inferencia de los estados mentales de los otros al igual que expectativas y beneficios mutuos. La existencia en esta región de las neuronas VN sugiere una estructura cerebral de evolución reciente. Como señalé más arriba, estas neuronas no estarían presentes desde el nacimiento y comenzarían a surgir en el cuarto mes de vida posnatal. La pCCA **se activa también cuando reflexionamos acerca de nuestros propios estados mentales.**

Surco temporal superior (STS)

Representa una región complementaria para la ToM, se encuentra involucrada en atribuir un significado a las historias y dibujos animados que se presentan para evaluación de la ToM. Se activa cuando las personas en estudio comprenden la causalidad e intencionalidad. Forma parte de una red de respuestas frente a la expresión facial de emociones. Un grupo de neuronas ubicadas en el STS particularmente en el hemisferio derecho (rSTS) procesan las imágenes en

movimiento (Blakemore et al., 2001). El STS recibe *inputs* de la región visual dorsal y ventral provenientes del procesamiento en el área visual primaria; el precúneo (un área hemisférica interna hacia arriba y frente al cuerpo calloso) y la corteza somatosensorial. Las neuronas allí ubicadas procesan la capacidad para diferenciar las perspectivas del sí mismo respecto de la de los demás, una habilidad central para considerar nuestras propias perspectivas diferentes respecto a las de los otros, esto equivale a poder “separar” la mente propia respecto de la de los otros y generar perspectivas múltiples frente a determinadas intenciones.

Acciones accesorias que contribuyen a construir la ToM comprenden la actividad de STS para decodificar el tono afectivo de la voz que permite que la información afectiva sea extraída y procesada. El STS sería una región especialmente sensible al significado social vs inanimado en determinadas situaciones (Daniel et al., 2015).

Los estudios imagenológicos en pacientes con lesiones en el hemisferio derecho muestran fallas consistentes en las tareas de apreciación de la perspectiva de los otros como diferente a la propia, en estos casos los lóbulos frontales parecen respetados y las lesiones corresponden a regiones posteriores. Estos pacientes no pueden extraer un nivel más abstracto y simbólico en la interacción con otros e ignorarán pistas más pragmáticas que resultan fundamentales para distinguir significado de contexto.

Polos temporales

Intervienen en el procesamiento de memorias episódicas originadas a partir de la percepción visual y auditiva. Se activan frente a escenas y expresiones faciales ya

conocidas previamente.

Es importante para ToM ya que es la región de almacenamiento de memorias semánticas, autobiográficas y emocionales. Es importante para una función ToM: debemos tener en cuenta nuestras experiencias pasadas cuando tratamos de empatizar con los otros y de esa manera “simular” la experiencia del otro.

Corteza órbita frontal (OFC)

La OFC se encuentra involucrada en la regulación de la conducta social, el daño bilateral de la OFC se relaciona con fallas en una de las pruebas que evalúa la capacidad cognitiva de ToM: la prueba del *faux pass* (se mencionará más adelante). Las funciones de la OFC pueden deducirse a partir del estudio de pacientes que sufren lesiones en esta región ya sean adultos o niños menores a 16 meses (un periodo importante para el desarrollo de ToM).

Damasio (2003) describe una serie de casos caracterizados por falta de empatía, iniciativa, dificultades ejecutivas con funciones intelectuales conservadas y sin compromiso aparente de las conductas inteligentes. En niños que sufrieron lesiones en el período mencionado Damasio et al (Anderson et al., 1999) señalan que durante la adolescencia se observa en estos pacientes una incapacidad de responder a las restricciones impuestas por las faltas cometidas debido a la conducta progresivamente disruptiva tales como impulsividad, enfrentamientos verbales permanentes con adultos y pares, asociado a otras conductas de naturaleza antisocial.

Áreas del lenguaje

Proporciona el “andamiaje” para que se

estructure la ToM mediante el razonamiento proposicional acerca de estados mentales. La capacidad y comprensión sintáctica permite comprender las “falsas creencias” (ver el apartado de pruebas) al estilo de “Juan cree (falsamente) que el chocolate se encuentra en el armario”. Sería importante en estas funciones el SNM (Rizzolatti et al., 2006).

La relación entre ToM y lenguaje parece ser tan importante como para que la primera se configure cuando se incrementan habilidades de lenguaje en la vida temprana.

Función ejecutiva y lóbulos frontales

Los pacientes con lesiones en el lóbulo frontal, particularmente en el hemisferio derecho, muestran dificultades para completar algunas de las tareas de ToM explicadas más adelante. Otra área afectada que demuestra dificultades en ToM, corresponde a la región OFC, demostrada mediante estudios de imágenes. Sin embargo, ciertos pacientes con daño en esta región por ejemplo, pacientes autistas y pacientes con sordera con padres sin ese problema; no muestran problemas importantes en la resolución de tareas ToM, estos hechos, concuerdan con la región OFC como otros sistema cooptado por la ToM, considerado necesario pero no suficiente para completar tareas correspondientes a ToM.

Región temporal medial y núcleos de la amígdala

La amígdala y sus circuitos de interconexión parecen ser los **componentes centrales** (*core*) y específicos de la ToM. La amígdala codifica la saliencia emocional de las informaciones sociales, por caso la amígdala orienta la mirada hacia los aspectos relevantes de la

expresión facial (por ej.: los ojos (Yang et al., 2015)). Ciertas evidencias al respecto provienen del estudio de pacientes ASD, en resumen estos trastornos involucran una triada caracterizada por: 1) déficit en las relaciones interpersonales; 2) conductas rígidas y estereotipadas caracterizadas por escasa imaginación y 3) alteraciones en la comunicación. Los estudios neuropatológicos en ASD, señalan tres regiones alteradas: 1) la estructura temporal medial y las conexiones recíprocas con la amígdala; 2) la OFC y 3) el giro temporal superior (TSG). La amígdala tiene un rol central en la decodificación emocional derivada del reconocimiento facial de personas y objetos. Las imágenes y los estudios *posmortem* en pacientes ASD, demuestran alteraciones consistentes en el complejo amígdalino. Surge como conclusión preliminar que **la amígdala y sus conexiones con la región frontal medial resultan esenciales** para el procesamiento cognitivo y socioafectivo, cuando este sistema interactúa, parecen emerger las formas más características de conductas socioafectivas singulares de nuestra especie.

Los ASD parecen ser los “representantes” más conspicuos de las alteraciones que median nuestras relaciones socioafectivas con los demás, algo similar puede ocurrir en pacientes con daño cerebral de distinta etiología que sufran alteraciones de las áreas cooptadas por ToM, sin embargo, la capacidad no parece tan severamente alterada como en las formas graves de ASD.

ToM y nivel de procesamiento cognitivo / afectivo

Se considera que un niño normal de tres años no tiene una ToM suficientemente desarrollada y que este proceso se irá com-

pletando hacia los 5 años de edad, probablemente en todas las culturas. De acuerdo con Frith, (1999) la ToM habría evolucionado a partir de la posibilidad de seguir visualmente objetos en animados en movimiento (Frith, 1999).

Para Wilson (2000), dicho esto en forma muy resumida, los niveles de socialización varían en una escala de cuatro niveles de progresiva complejidad, que pasaría por los clones, los insectos eusociales y los mamíferos no humanos, para llegar finalmente a los *sapiens* (ej. de propiedades nuevas emergentes). El grado de desarrollo y complejidad es progresivo. Un rasgo común a todos es la búsqueda de la reproducción y transmisión de los genes, en ambientes de colaboración entre individuos bajo progresiva complejidad y diferenciación genética. Se ha aceptado que las raíces de nuestra socialización hay que buscarlas en el momento en que los humanos nos hicimos cazadores. Precisábamos una colaboración mutua y directa en la búsqueda y captura de la presa, así como un cierto nivel de especialización, por ejemplo, en la elaboración de instrumentos de uso práctico, en la propia caza, en la crianza o en otras muchas actividades. Lo que convierte la socialización humana en diferente, con todos esos rasgos, **es la aparición de la consciencia, incluyendo no solo la atención o arousal, sino el conjunto de las funciones cognitivas** (Mithen S, 1996).

La consciencia resulta esencial a los efectos de sociabilidad más avanzada, ya que permite la autoconsciencia y, con ello, la consideración de los otros como seres afines, pero a la vez diferentes. Ello supone capacidad para entender, por un lado, la convergencia de intereses (que aportará ventajas individuales a efectos de la persistencia de los genes con la reproducción),

pero también la competencia por unos recursos.

La raíz o esencia de la empatía es emocional, al permitirnos reconocer las emociones de quienes nos rodean. Este sistema es específico de especie, lo que significa que su activación no ocurre igual ante, por ejemplo, los ladridos de un perro que ante la visión de un compañero con dolor. A estos efectos de empatía emocional, sabemos que el área cerebral más importante **es el giro frontal inferior o área 44 de Brodmann**. El área 44 se activa de modo intenso ante el contagio y el reconocimiento emocional. Se corresponde con el **área F5 de los monos, en la que Rizolatti describió el sistema de neuronas espejo**.

Las respuestas empáticas humanas incluyen también un **componente cognitivo**, que se correspondería con el “entiendo lo que sientes”, en lugar de con el ‘siento lo que sientes’ de la parte emocional de la empatía que acabamos de exponer. Entender las emociones de otra persona supone poner en marcha funciones cognitivas como la flexibilidad mental y la ToM.

A estos efectos, las áreas que se activan se ubican preferentemente en la vmPFC como se demuestra en los sujetos implicados en las tareas mentales de comprensión emocional de terceros (metacognición), e indirectamente por el fallo de las funciones de la teoría de la mente en los sujetos con daños en el área ventromedial. Estos hechos tienen una traslación histológica: la corteza de la empatía emocional carece de la capa 5 granular y tiene conexiones más simples (corteza disgranular y unimodal), mientras que las zonas ventromediales de la empatía cognitiva tienen desarrolladas las seis capas neuronales y son de conexiones más ricas o *heteromodales*.

Así, por ejemplo, entender los sentimientos de otros a través de la prosodia o tono

de voz y de la expresión facial y gestos implica la activación **del STS, el polo temporal, el giro fusiforme, la IA y la amígdala** como fue explicado anteriormente, estructuras encargadas respectivamente de la comprensión de la información verbal expresiva (STS, polo temporal), de la visual gestual (giro fusiforme), así como de la sensación corporal de la emoción (IA) y de la valencia emocional propiamente dicha (amígdala), todas ellas de predominio en el hemisferio derecho.

La activación de la unión temporoparietal suele ser bilateral y no es específica de las emociones, sino que se encarga de actividades como la percepción espaciotemporal de acciones de terceros y la regulación de coordinación sensitivo motora. A propósito de la coordinación de funciones, hay que destacar la comunicación y las conexiones entre distintas áreas de la empatía. En este sentido, resulta capital la sustancia blanca. La red que conecta la OPFC y la amígdala con la IA y la corteza CCA es esencial a estos efectos. De aquí que el fascículo uncinado, que realiza esta conexión, se haya estudiado en publicaciones recientes.

La lesión isquémica del fascículo uncinado es la afectación de la sustancia blanca que más compromete la empatía emocional. Al desconectarse ínsula y la CCA, se ven afectadas las neuronas VN, específicas de especies más evolucionadas y sociales (véase más arriba). Al mismo tiempo que se altera el sentido del *self* especialmente si la lesión afecta al hemisferio derecho (Plateka et al., 2004; Olson et al., 2012; Von Der Heide et al., 2013).

Pruebas de evaluación de la capacidad de procesamiento de la ToM

Las pruebas para evaluar la ToM poseen

diversos grados de complejidad, considerando que la misma ToM es un conjunto de difíciles habilidades metacognitivas (Tirapu - Ustárriz et al., 2007).

Reconocimiento facial de emociones: diversos estudios demostraron la participación de la amígdala en el reconocimiento de emociones y de conductas sociales, convirtiendo las representaciones perceptuales en cogniciones y conductas permitiendo otorgar valor a los estímulos que se presentan. La mencionada estructura cerebral tiene una importante participación en el reconocimiento de las emociones, especialmente las negativas como el miedo, la ira y la tristeza. También, el reconocimiento de las amenazas o peligros permite el procesamiento de los estímulos, lo que llevará a una resolución de la ambigüedad percibida o imaginada en el entorno y facilitar, de esta manera, una eventual conducta de retirada (Adolphs et al., 1995, 1999; Scott et al., 1997; Torras et al., 2001).

Para su evaluación puede realizarse la prueba de Reconocimiento de Expresiones Faciales Emocionales (CREF - Gasbarri et al., 2008), que consiste en la muestra de fotografías con diferentes expresiones, y el sujeto debe elegir en formato *multiple choice*, a qué emoción se corresponde.

Creencias de primero y segundo orden: el reconocimiento de **creencias falsas** ocupa un rol central en la ToM (Wellman et al., 2001). Para su evaluación resulta útil la tarea de Sally y Ana propuesta por Baron-Cohen (1985). La misma consiste en una historieta donde Sally esconde una canica en su cesta y se retira, luego Ana la cambia a una caja. Se le pregunta al sujeto dónde buscará Sally la canica y se espera que la respuesta sea “en su cesta”. Pasando de esta manera la falsa creencia, es decir, Sally no tiene por qué saber que la canica

ha sido cambiada y Ana debe reconocer que esta ya no se encuentra en su lugar original (donde Sally la había dejado).

Por otro lado, las creencias de segundo orden, de mayor complejidad, pueden evaluarse con la llamada historia del heladero: Juan y María están en un parque, ven un heladero, como no tenían dinero María va a su casa a buscar su billetera. El heladero arranca la camioneta y Juan le pregunta a dónde irá, obteniendo como respuesta “a la iglesia”. María al salir de su casa se cruza con el heladero y le pregunta a dónde se dirige, obteniendo como respuesta “a la iglesia”. Juan, que no sabe que María ha hablado con el heladero, va a buscarla a la casa, donde se encuentra con el marido de María quién le dice que ella ha ido a comprar helado. Se le pregunta al sujeto a dónde piensa Juan que fue María a comprar helado.

Tirapu-Ustárriz et al., (2007) consideran que existe una relación entre estas pruebas y la memoria de trabajo, han observado que pacientes con grave afectación del sistema ejecutivo central no pueden resolver estas tareas por dificultades en el registro, la actualización, el mantenimiento o la inhibición de la información. Otros autores consideran que depende de un proceso modular específico para este tipo de tareas (Leslie et al., 1992). Por otro lado, Fine et al. (2001) sostienen que la ToM se halla afectada por daño en la amígdala izquierda sin afectación en pruebas que miden el funcionamiento ejecutivo.

Comunicaciones metafóricas e historias extrañas: las historias extrañas de Happé (1994) se utilizan para evaluar la habilidad de atribuir intenciones a los demás. En estas historias, el personaje dice algo que no debe ser entendido literalmente y se le

pide al sujeto que explique por qué dice lo que dice. Un ejemplo es el de la ironía: un niño observa a otros jugar, se acerca y les pregunta si puede jugar con ellos. Uno de los niños le responde: “sí, cuando las vacas vuelen podrás jugar”. Se le pregunta al sujeto si es verdad lo que el niño dice (pregunta de comprensión), y por qué dice eso (pregunta de justificación).

Las estructuras cerebrales implicadas serían la corteza frontal medial, la región temporal superior, y los polos temporales (Frith et al., 2006).

Meteduras de pata (*faux pas*): Baron-Cohen et al. (1999) han propuesto el test para valorar la sensibilidad social, en el que se presentan 10 historias donde el protagonista “mete la pata” y 10 historias de control. En una de las historias Julia le regala a Esther un jarrón para su boda. Un año más tarde, Julia está de visita en la casa de Esther y sin querer rompe el jarrón. Esther le dice “no importa, no me gustaba, me lo regaló alguien”. Se le pregunta al sujeto si alguien ha dicho algo inoportuno, quién y por qué no debería decirlo. En esta prueba resulta importante la capacidad del sujeto para comprender la situación y para ponerse en el lugar de los personajes.

Se ha observado alteraciones en estas pruebas en pacientes con daño cerebral frontal adquirido; (Stone et al., 1998) con lesiones bilaterales de la amígdala; (Stone et al., 2003); con demencia frontotemporal (Gregory et al., 2002) y con epilepsia frontal (Farrant et al., 2005).

Expresiones emocionales a través de la mirada: en el test de los ojos (los ojos en la mente textualmente) de Baron-Cohen (2001), se muestra a niños y adultos fotografías con miradas con expresiones de sentimientos o pensamientos y deben

seleccionar la respuesta correcta entre cuatro opciones. Se evalúan aspectos emocionales que surgen en la interacción, y el sujeto debe tener la capacidad de ponerse en el lugar del otro.

Platek et al. (2004) han observado a través de RMN, la activación de las regiones frontales bilaterales.

Empatía y juicios morales: se presentan dilemas morales, uno paradigmático es el del tren: un tren se dirige hacia cinco operarios que trabajan en las vías, la solución es apretar un botón que desviará el tren hacia otra vía donde se encuentra un trabajador realizando su labor. El tren mataría a este hombre, pero se salvarían los otros cinco.

Otra versión indica que para salvar a los cinco hombres se debe empujar a un señor con aspecto desaliñado, lo que haría que al ser atropellado el tren se detenga y los cinco operarios se salven.

Mayormente la respuesta al primer dilema es que sí oprimirían el botón, y en el segundo, que no empujarían al hombre. Esto está relacionado con que la acción en un caso es sobre un objeto inanimado, y en el otro, sobre una persona.

El razonamiento moral implica abstracción e introspección. La empatía permite al sujeto verse como activo en determinada situación, generando una activación emocional.

Las regiones asociadas al “cerebro moral” son: giro frontal medial; CCP; STS superior, OFC, VMPFC, polo temporal, amígdala, corteza frontal dorsolateral, y el lóbulo parietal.

Nivel de procesamiento individual/social

Los estudios mediante neuroimágenes

correlacionan la actividad de la IA con la capacidad psicológica de conocimiento, percepción y conciencia, todas ellas propiedades fundamentales que integran la ToM (Craig, 2009). La IA operaría para lograr estas funciones en conjunto con el sistema límbico formando un agrupamiento funcional tal como ocurre con el sistema sensorio motor. Craig señala que la activación de la IA se extiende (derrama) hacia el opérculo frontal y el giro frontal inferior abarcando las ya reiteradas neuronas VEN. La IA parece también relacionarse con la empatía, ya que la observación del dolor infligido a un ser querido, activa dicha región.

La función de la IA como centro de procesamiento de estados viscerales, estímulos dolorosos, táctiles y homeostáticos ofrece un marco interesante para considerar la actividad de los circuitos IA-ACC como regiones favorecedoras de la construcción de una representación **abstracta del self**, construcción crucial para el desarrollo ToM.

La importancia de procesamiento emocionales favorecidos por el circuito IA-CCA tales como disgusto, amor, enojo, temor, activación del deseo sexual, amor maternal, sentimiento de injusticia, inequidad, exclusión social y empatía entre otros, pone de relieve la importancia de esta estructura para las propiedades de la ToM ya que abarcan el nivel individual y se proyectan al nivel social. Craig considera que un circuito que abarca la IA bilateral, la CCA, el hipotálamo y la amígdala conforman un sistema para captar saliencias emocionales. Existe otro circuito de control ejecutivo mediado por la CPFDL y áreas parietales, ambos mediarían propiedades cognitivas y emocionales para el procesamiento de la ToM.

Finalmente y muy importante es la capacidad que los autores anglosajones denominan

awareness, es la capacidad de percatarse acerca de algo, de tomar conocimiento y conciencia, una definición operativa del término podría ser acertadamente de acuerdo con Craig (2009) como la noción de la propia existencia el sentimiento de “yo soy”; un organismo debe ser capaz de experimentar su propia existencia como ser sensible antes de poder sentir la existencia y saliencia de algo “no yo” en el mundo externo.

Una propuesta, aplicable a ToM **sostiene la necesidad de considerar la propia existencia primero, segundo la representación de otro (ToM) y tercero, muy importante, una representación mental emocional de la interrelación entre el self y el objeto en el momento inmediato actual**, la cual constituye el bloque constructivo de la mente como propiedad emergente de la relación cerebro/mente al menos en nuestra especie.

Como señala Damasio en su trabajo *Self comes to mind* (Damasio, 2010), existe un “*self neuronal*” primitivo que en forma inherente crea una perspectiva subjetiva “personal” que diferencia aquello externo respecto de lo interno. Ya que los sentimientos internos que subyacen la representación del *self* como ser sensible son solo accesibles desde el propio cerebro y, por lo tanto, tienen un componente subjetivo.

Craig (2009) propone un conocimiento reflexivo acerca del *self*, a lo largo del tiempo (perspectiva diacrónica) que puede comparar los efectos de nuestras acciones en el momento presente, representa una forma de conciencia reflexiva que permite comparar los efectos de nuestras acciones en el momento actual, en el pasado y en el futuro, resulta como necesarias para la evolución de señales sociales (interacciones emocionales intencionales entre individuos). Craig observa esta capacidad como un nivel de orden superior que provee el

marco introspectivo de subjetividad.

Estos procesos configuran aquellos que señalé como central en ToM: capacidad para reconocer los propios deseos, sentimientos, fantasías, pensamientos y considerarlas presentes en los otros, pero a la vez con cierto grado de diferencia con la propias capacidades.

En síntesis, los datos estudiados brindan evidencias sólidas para considerar las bases anatómicas de la IA como una capacidad fundamental del sapiens para tener conocimiento de sí mismo, de los otros y del entorno, brindando un maravilloso ejemplo de la emergencia mental del procesamiento cerebral.

ToM y organizaciones psicopatológicas

ToM y esquizofrenia

El grupo de pacientes con predominio de síntomas negativos o de desorganización son los que puntúan más bajo en las tareas de evaluación de ToM, debido a la dificultad de representarse estados mentales en sí mismos o en los otros.

Los pacientes con predominio de síntomas paranoides también reciben bajo puntaje debido a la dificultad para representar estados mentales e intencionales en los otros. En la EQ las dificultades en la ToM serían marcadores de rasgo antes que de estado ya que perduran en las fases de remisión y serían independientes de las alteraciones cognitivas del desorden ya establecidas en la clínica y la literatura. Resulta posible que las alteraciones cognitivas representen una condición necesaria, pero no suficiente para las dificultades en la mentalización reportadas en la EQ ya que la capacidad para mentalizar forma los bloques constructivos de la cognición social.

Más allá de esta cuestión, se considera que la población de pacientes con “riesgo genético” para EQ fallan en ciertas tareas de evaluación de ToM, excepto el test de la “mirada en la mente” (Baron Cohen et al., 1995).

Los pacientes EQ, a diferencia de lo que ocurre con aquellos con desorden del espectro autista que muestran una incapacidad para leer la mente de los otros, presentan alteraciones por excesiva atribución hacia los otros (delirios) o bien aplican los conocimientos que provee la ToM de manera errónea o sesgada.

ToM y ASD

De acuerdo con el investigador británico S. Baron Cohen, el autista no tiene ToM (aunque esta afirmación actualmente puede resultar exagerada), padecería de un estado permanente de “ceguera mental”, es decir, una dificultad para “imputar estados mentales a los otros”. Esta es la respuesta más humana a la pregunta que se hicieron los investigadores Premack y Woodfrud acerca de una ToM en el chimpancé. Baron Cohen caracterizó a grandes rasgos en su trabajo de 1985 las peculiaridades y dificultades de los pacientes autistas, consideró: 1) el autista padece una dificultad profunda para comprender el mundo social más allá del coeficiente intelectual (CI); 2) incapacidad de concebir el juego como una situación que simula la realidad, pero no es tal realidad; 3) síntomas adicionales: retraso mental; “islas de habilidades especiales”; rigidez y estereotipia conductual y 4) mayor frecuencia en el sexo masculino respecto del femenino en una proporción de 4:1 respectivamente.

El investigador inglés consideró la deficiencia en la ToM y en la lectura de la

mente de los otros como un fenómeno específico del autismo. No en forma casual se considera desde hace más de 20 años que las áreas cerebrales afectadas en el autismo son muy similares a las que operan la ToM y el circuito de la inteligencia social: a) giro temporal superior; b) CPF orbitofrontal y c) amígdala. En el test de la mirada en la mente, el autista activa la CPF orbitofrontal, sin activación de la amígdala (Baron Cohen, 2004).

ToM en el trastorno límite de la personalidad

La ToM se desarrolla gradualmente y existen formas primitivas hacia el año de edad, pero es a partir de los tres años que comienza a completarse (como fue mencionado más arriba). Anterior a ese período el niño funcionaría en un estado denominado de equivalencia psíquica, durante el cual asume que la percepción que él tiene de la realidad es exactamente la realidad misma. Aproximadamente desde los 5-6 años un infante desarrolla una capacidad más completa de mentalizar, pudiendo considerar estados subjetivos en los otros. Esta función podría verse reflejada cuando los niños juegan a imitar personajes que reconocen como parte de una fantasía que dista de la realidad.

Las condiciones necesarias para su desarrollo implican la puesta en marcha de una serie de eventos neurobiológicos (por ejemplo, procesos de neurogénesis, sinaptogénesis e integración de circuitos de procesamiento) y ambientales fundamentalmente una adecuada relación con el cuidador lo más libre posible de situaciones traumáticas, estos procesos determinan el desarrollo de fenómenos plásticos cerebrales. En la puesta en marcha de estos eventos intervie-

ne el vínculo con el objeto materno o con el cuidador que posea la capacidad de atribuir estados mentales al niño (vale decir, el otro cumple el rol de un agente mental, ayudándolo a crear modelos de identificación con el cuidador y las mencionadas representaciones sí mismo/objeto en el momento actual).

Es decir, que desde el punto de vista psicobiológico, los procesos de apego, que son definidos por Fonagy como cualquier forma de conducta que tiene como resultado el logro o la conservación de la proximidad con otro individuo claramente identificado, al que se considera mejor capacitado para enfrentarse al mundo contribuyen en forma crucial a la ToM (mentalización para este autor) (Fonagy, 1998).

Se observa en pacientes TLP respecto a la ToM las siguientes dificultades (Cohen, 2005).

- 1) percepciones concretas del sí mismo y de los otros con escaso grado de simbolización y carga de emociones negativas (odio, enojo, rabia, etc.).

- 2) dificultad para apreciar las visiones alternativas de los otros, considerando la existencia de una perspectiva única ("usted quiere que me vaya de la consulta porque no me tolera").

- 3) Grados variables de funcionamiento de la ToM a diferencia de los trastornos del ASD o esquizofrenia.

- 4) Defensa contra la consideración de los estados mentales propios y los de los demás (Fonagy, 1991).

- 5) Dificultad para separar emocionalmente lo propio de lo ajeno (Fonagy, 1991).

6) Funcionamiento en un modo de equivalencia psíquica mundo interno=mundo externo, "como sí" apartado del mundo externo o teleológico (centrado solo en experiencias corporales o físicas).

7) Dificultades para pensar y elaborar la experiencia emocional dolorosa que conduce a defensas centradas en las acciones impulsivas.

Conclusiones

Como se desprende del presente trabajo, la ToM resulta una capacidad social fundamental propia y universal de nuestra especie que habría tardado años en evolucionar en paralelo con el desarrollo social y los cambios ambientales. La ToM resulta un instrumento crucial para navegar en el mundo social y mantener el desarrollo de la especie, todas nuestras habilidades sociales estarían sustentadas en la propiedades de la ToM, que brinda un magnífico modelo para observar la interacción cerebro-mente y sus propiedades emergentes.

La ToM tiene un evidente sustrato teórico y experimental (imágenes, pruebas neuropsicológicas, etc.) y una clara aplicación clíni-

ca en los desórdenes descriptos y otros que van más allá del presente volumen.

Resulta posible que el estudio profundo de los componentes de la ToM permita terapéuticas más específicas para desórdenes devastadores de la mente. La continuación de la investigación podrá poner más luz al desarrollo del lenguaje, las formas de aprendizaje, las pautas de crianza a partir de la imitación y el importante descubrimiento del MNS, la adecuada regulación de las funciones ejecutivas, la interrelación entre emociones y capacidades cognitivas.

La consideración de la ToM como nivel emergente del procesamiento cerebral permitirá conocer los eslabones intermedios y las intervenciones adecuadas para su mejor funcionamiento. La ToM podrá, tal vez, extender su influencia para comprender los procesos de consciencia moral y como modificarlos, la paulatina eliminación del perjuicio y el racismo al aceptar mentes distintas a la propia. Los esfuerzos ya han sido puestos en marcha, al menos para crear métodos apropiados basados en la mentalización para el tratamiento de los trastornos de la personalidad y el autismo.

Glosario

Teoría de la mente: capacidad para considerar en uno mismo y en los otros la existencia de estados mentales tales como pensamientos, creencias, fantasías, deseos. Comprensión que esos estados pueden diferir de los propios.

Pensamiento: estados mentales o secuencias de estados mentales que incluyen la transición entre esos mismos estados.

Estado mental: estados transitorios cognitivos/emocionales que pueden ser descriptos por su contenido y la relación que el sujeto asume respecto de esos contenidos.

Regiones límbicas: estructuras cerebrales profundas (ej.: amígdala, estriado ventral, núcleos del tranco cerebral, hipocampo y, para algunos autores, regiones de la CCA junto con sus respectivas conexiones). Las regiones límbicas se encuentran involucradas en procesos emocionales y motivacionales.

Emociones: programas de acción gatillados por estímulos externos (percibidos o recordados), ejemplos: disgusto, miedo, enojo, tristeza, alegría, deprecio, orgullo, compasión y admiración, entre otros.

Endofenotipos: representan un concepto intermedio entre: 1- la expresión clínica de las enfermedades, 2- la base genética 3- la interacción con el ambiente. El estudio de los endofenotipos permite acercarse a la vulnerabilidad hacia ciertas enfermedades.

Sentimientos: experiencia mental que acompaña los estados corporales, las emociones y los impulsos, al igual que la capacidad energética corporal total pueden desencadenar sentimientos. Las experiencias relacionadas con los sentidos exteroceptivos, por lo general, causan emociones y sentimientos subsiguientes, pero generalmente los primeros no son conscientemente sentidos por sí mismos.

Autorregulación: habilidad para controlar la propia conducta esforzadamente y por lo general en oposición a estímulos emocionales (ej.: controlar un ataque de ira), capacidad más desarrollada que *depende de la actividad de la corteza prefrontal*.

Agencia (el self como agente): impresión subjetiva de una acción dirigida a un objetivo en forma deliberada.

Cognición social: un dominio extenso de experimentación perteneciente a los procesos mentales que median las relaciones sociales y, por lo tanto, un amplio campo de investigación pertinente a la ToM.

Empatía: de acuerdo con S. Baron Cohen, significa identificar las emociones de los otros y la respuesta mediante emociones apropiadas. Si se la considera en un sentido amplio, la ToM es un proceso más amplio que la empatía, ya que abarca empatía hacia el *self* y los otros.

Intencionalidad (psíquica): el factor que distingue los estados mentales, eso significa que los estados mentales son representacionales o acerca de algo.

Funciones ejecutivas: conjunto de alto nivel de capacidades que incluyen atención selectiva, planeamiento de la conducta e inhibición de respuesta al igual que la manipulación de la información en la resolución de problemas.

Sistema neuronas en espejo: clase particular de neuronas descubiertas originalmente en la corteza premotora ventral que codifican actos motores realizados con un fin. Se activan cuando observan la misma acción realizada por otro sujeto.

Postura intencional: concepto de Dennet. Significa tratar al sistema como un agente, es decir, creencias, objetivos e intenciones.

Bibliografía

- Allman JM, Tetreault NA, Hakeem AY, Manaye KF, Semendeferi K, Erwin JM, et al. The von Economo neurons in fronto-insular and anterior cingulate cortex. *Ann N Y Acad Sci* 2011;1225:59-71.
- Anderson SW, Bechara A, Damasio H, Tranel D, Damasio, AR. Impairment of social and moral behavior related to early damage of human prefrontal cortex. *Nat Neurosci* 1999;11:1032-1037.
- Baron Cohen S, Corcoran R, Mercer G, Frith CD. Schizophrenia, symptomatology and social inference: investigating "theory of mind" in people with schizophrenia. *Schizophr Res* 1995;17: 5-13.
- Baron Cohen S. The cognitive neuroscience of autism. Editorial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:945-948.
- Beer J. The default self: feeling good or being right? TICS www.sciencedirect.com, march 2007.
- Blackmore SJ. State of the art: Consciousness. *Psychologist* 2001;10:522-525.
- Blakemore SJ, Decety J. From perception of action to the understanding of intention. *Nat Rev Neurosci* 2001; 2:561-567.
- Bunge M. El problema mente-cerebro. 2da ed. Madrid (España) Tecnos; 1988.
- Christoff K, Irving A, Fox KC, Spreng N, Andrews-Hanna JR. Mind-wandering as spontaneous thought: a dynamic framework. *Nat Rev Neur* 2016;17:718-730.
- Cohen D. Interacción cerebro-mente en el trastorno límite y antisocial de la personalidad. *Psicofarmacología* 2005; 5:33-25.
- Craig AD. How do you feel - now? The anterior insula and human awareness. *Nat Rev Neurosci* 2009;10:59-69.
- Choi-Kain LW., Gunderson J. Mentalization: ontogeny, assessment, and application in the treatment of borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 2008; 165: 1127-1135.
- Damasio AR. Looking for Spinoza: Joy, sorrow, and the feeling brain: Houghton Mifflin Harcourt; 2003.
- Damasio AR. Descartes' error. New York (USA) Random House; 2006.
- Damasio AR. Self comes to mind: Constructing the conscious brain. New York (USA) Phanteon Books; 2010; pp 10-11.
- Daniel Y, Rosenblau G, Keifer C, Pelphrin KA. An integrative model of action, perception and theory of mind. *Neurosci Behav Rev* 2015;51:263-275.
- Dennett DC. The intentional stance. Cambridge, Massachusetts (USA) MIT press; 1989.
- Di Carlo J. Why study the brain. [bcs.mit.edu](http://bcs.mit.edu/news-events/media/why-study-brain). Disponible URL bcs.mit.edu/news-events/media/why-study-brain. 2014.
- Eapen V, Clarke RA. Autism spectrum disorders: from genotypes to phenotypes [Editorial]. *Front Hum Neurosci* 2014;8:1-2.
- Fletcher C, Happé F, Frith U, Baker SC, Dolan RJ, Frackowiak RS, et al. Others mind in the brain: a functional imaging study of "theory of mind" in story comprehension. *Cognition* 1995;57:109-128.
- Fonagy P. Pensando en pensar: Algunas consideraciones clínicas y teóricas en el tratamiento de un paciente borderline. *Int J Psycho-Analysis* 1991;72:639-656.
- Fonagy P. An attachment theory approach to treatment of the difficult patient. *Bull Menninger Clin* 1998;62:147-69.
- Fonagy P, Allison E. The Role of Mentalizing and Epistemic Trust in the Therapeutic Relationship. *Psychotherapy* 2014;51: 372-380.
- Fornito A, Zalesky A, Breakspear M. The connectomics of brain disorders. *Nat Rev Neurosci* 2015;16:159-172.
- Frith CD, Frith U. Interacting minds- A biological basis. *Science* 1999;286:1692-169.
- Frith CD, Wolpert DM. The neuroscience of social interaction. Oxford (UK) The Royal Society; 2003; pp 45-77.
- Gallaher H, Frith Ch. Functional neuroimaging of "theory of mind". *Trends Cogn Sci* 2003;7: 77-83.
- Gallese V. The "shared manifold" hypothesis: From mirror neurons to empathy. *J Conscious Stud* 2001;8:33-50.
- Gallese V. Embodied simulation: From neurons to phenomenal experience. *Phenom Cogn Sci* 2005;4: 23-48.
- Gallese V. Mirror neurons and intentional attunement: comentary on Olds. *JAPA* 2006;54:49-57.
- Goldman AI. Theory of mind. *Oxford Handbook of Philosophy and Cognitive Science*. Eds: Margolis E, Samuels R, Stich S. Oxford (UK) Oxford University Press; 2012.
- Iacoboni M, Dapretto M. The mirror neuron system and the consequences of its disfunction. *Nat Rev Neuroscience* 2006;7:942-951. <https://es.wikipedia.org/wiki/Paradigma>

- Iacoboni M. Las neuronas espejo. Buenos Aires (Argentina) Katz Editores; 2012; pp 110-130.
 - Korkmas B. Theory of Mind and Neurodevelopmental Disorders of Childhood. *Pediatr Res* 2011;69:101R-108R.
 - Leslie AM. The theory of mind impairment in autism: Evidence for a modular mechanism of development? *Cognition* 1991;43:225-251.
 - Leslie AM. Pretending and believing: Issues in the theory of ToM. *Cognition* 1994;50:211-238.
 - Leslie AM, Friedman O, German TP. Core mechanisms in 'theory of mind'. *TICS* 2004;8:528-533.
 - Mithen S. The prehistory of mind. Londres(UK) Thames and Hudson; 1996; pp. 51-52.
 - Olson IR, McCoy D, Klobusicky E, Ross LA. Social cognition and the anterior temporal lobes: a review and theoretical framework. *SCAN* 2013;8:123-133.
 - Premack D, Woodruff D. Does the chimpanzee have a theory of mind? *Behav Brain Sci* 1978;4:515-526.
 - Rizzolatti G, Fogassi L, Gallese V. Mirrors in the mind. *Sci Am* 2006;295:54-61.
 - Siegal M, Varley R. Neural systems involved in 'theory of mind'. *Nat Rev Neurosci* 2002;3:463-471.
 - Snell R. Neuroanatomía clínica. 4ta. edición. Buenos Aires (Argentina) Panamericana; pp. 292-315.
 - Plateka SM, Keenan JP, Gallup GG Jr., Mohamed FB. Where am I? The neurological correlates of self and other. *Cogn Brain Res* 2004;19:114-122.
 - Tirapu-Ustárrroz J, Pérez-Sayes G, Erekatxo-Bilbao M, Pelegrín-Valero C. ¿Qué es la teoría de la mente? *Rev Neurol* 2007;44(8):479-489.
 - Tulving E. Multiple memory system and consciousness. *Hum Neurobiol* 1987;6:67-80.
 - Von Der Heide RJ, Skipper LM, Klobusicky E, Olson IR. Dissecting the uncinate fasciculus: disorders, controversies and a hypothesis. *Brain* 2013;136(6):1692-1707.
 - Wilson EO. Sociobiology. Cambridge Massachusetts (USA) Harvard University Press; 2000.
 - Yang DYJ, Rosenblau G, Keifer C, Pelphrey KA. An integrative neural model of social perception, action observation, and theory of mind. *Neurosci Biobehav Rev* 2015; 51:263-275.
 - Zieher LM. La moderna ciencia de redes y la fisiopatología de los trastornos psiquiátricos. *Psicofarmacología* 2016; 100:2-18.
-

Neurobiología de la regulación de la conducta social

Dra. Adriana Sánchez Toranzo

Resumen

Las conductas de seres humanos y animales conllevan a relacionarse entre sí y a establecer códigos de convivencia que permiten vivir en sociedad. Estas conductas son regidas por circuitos neurofisiológicos en los que la hormona oxitocina desempeña un papel fundamental debido a sus acciones neuroendócrinas y psicológicas relacionadas con la cognición social, la formación de vínculos entre individuos, la regulación de las conductas de apareamiento y crianza que son necesarias para la supervivencia de la especie.

La acción de esta hormona sobre el vínculo entre individuos parte de la regulación de la evitación y acercamiento, facilita la lectura de mente y los sentimientos de empatía que generan vínculos basados en la confianza y cooperativismo.

La garantía de la vida en sociedad necesita también de la aplicación de castigos para los que violen pactos importantes destinados establecer la cooperación en gran escala, elemento crítico para mantener el orden social.

El objetivo de este escrito es aproximar al conocimiento de los sistemas neurofisiológicos que regulan los sentimientos, la interacción y las conductas inevitables para el desarrollo de los sistemas sociales, ya que estos son necesarios para garantizar la reproducción y aumentar la probabilidad de supervivencia de cada especie.

Palabras clave

Conducta - Social - Neurobiología - Oxitocina - Regulación.

Introducción

Humanos y animales tienen conductas similares que comparten un objetivo final

común, la evolución y supervivencia de la estirpe genética. Estas conductas son regidas por circuitos neurofuncionales que determinan la interacción entre los individuos,

la conformación de grupos sociales, el establecimiento de valores, códigos de convivencia y la aplicación de penas a quienes con sus conductas dañen a otros poniendo en riesgo su supervivencia.

Dentro de los sistemas peptidérgicos, la oxitocina (OT) cumple un rol indispensable en promover la proximidad entre los seres vivos determinado desde el apego de la madre hacia la cría. Durante el embarazo y la lactancia se producen en la madre significativos cambios neuroendocrinos, psicológicos y conductuales en la respuesta al estrés y ansiedad. Estos fenómenos dan lugar a la aparición de sentimientos empáticos, de confianza y la proximidad entre individuos conformándose así la primera instancia de la vida en sociedad.

Este capítulo tiene como objetivo principal acercar el conocimiento de los sistemas neurofisiológicos que regulan -en animales y humanos- los sentimientos, la posibilidad de interacción y las consecuentes conductas destinadas a garantizar el desarrollo de los individuos; como también los mecanismos de conformación y cuidado de los sistemas sociales que son los que permiten mantener los lazos necesarios para garantizar la reproducción y dar la oportunidad a la mayor probabilidad de supervivencia de cada especie.

Neuropéptidos y conducta social

La acción sobre la reproducción de la OT y de la regulación del mantenimiento homeostático y la osmolaridad sérica de la vasopresina (VP) fueron documentadas desde hace más de un siglo, e incluso en los seres humanos, los estudios identificados sobre la liberación periférica de estas hormonas durante el parto, la lactancia y la función sexual datan de la década del cin-

cuenta. Sin embargo, en las décadas del treinta y ochenta los científicos descubrieron otra función central de la OT y la VP en cuanto a la participación sobre el comportamiento no solo en humanos, sino en diferentes especies, y describieron cómo la alteración de este sistema generaba manifestaciones anormales en la conducta social como aislamiento, confianza patológica y disminución en la cognición social.

La OT se destaca como factor neuroquímico que podría mediar las funciones de cognición social al intensificar la habilidad individual de inferir el estado mental de otro individuo, fenómeno conocido como “lectura de mente” que determinara el sentimiento empático.

Esta hormona actúa como factor de reducción de la activación y la conectividad amigdalina frente a estímulos aversivos que trae como consecuencia la supresión de la inhibición social. Este cambio emocional sumado a la empatía facilita la posibilidad de generar una búsqueda contingente de los individuos adecuados para una finalidad determinada, a este fenómeno se lo conoce como elección del “socio de preferencia” que posibilita la formación de vínculos sociales, la elección de la pareja y el cuidado de la descendencia (Di Simplicio et al., 2009; Ditzen et al., 2009; Veenema, 2008). La variabilidad funcional de esta hormona en las diferentes especies finalmente apunta a facilitar las conductas que permiten la relación de los individuos entre sí y la organización social para garantizar como último fin la reproducción y supervivencia genética (Figura 1).

Reconocimiento e intuición emocional

Tanto en los humanos como en los animales los cambios psicológicos que se van

produciendo por la influencia de la OT serán la base de partida de lo que se observará a nivel conductual. La presencia de este neuropéptido permite la inhibición de las conductas defensivas asociadas con estrés, ansiedad y temor; esto fomentaría un acercamiento, una adecuada interacción y el desarrollo de lazos sociales. Entonces, los procesos psicológicos variables se darán sobre la modificación de tres pilares fundamentales: 1) inhibición de la evitación de la novedad; 2) supresión de la inhibición social y 3) modificaciones en las características selectivas de la agresividad (Figura 2).

Interacción de los individuos con otros

Alrededor de la década del 70 -80 se des-

cubren la dimensión de los efectos de la OT y VP en la regulación de la conducta de los mamíferos que involucra principalmente el comportamiento en el área socio-sexual.

La búsqueda de pareja, conductas de apareamiento, arraigo, vínculo con la cría (apego), parto y lactancia, entre otras, son las más evidentes. La función conductual más importante de la OT es ser la hormona del apego y está demostrado que su liberación aumenta al vivenciar situaciones placenteras, siendo las caricias el máximo estímulo físico que desencadena su liberación. En cambio, la VP promueve conductas agresivas de conquista territorial, dominancia de jerarquías, búsqueda de pareja, función de erección y eyaculación, y en la medida que hay contacto con la cría, el

Figura 1

Funciones de la oxitocina



desarrollo de la conducta paternante (Donaldson et al., 2008).

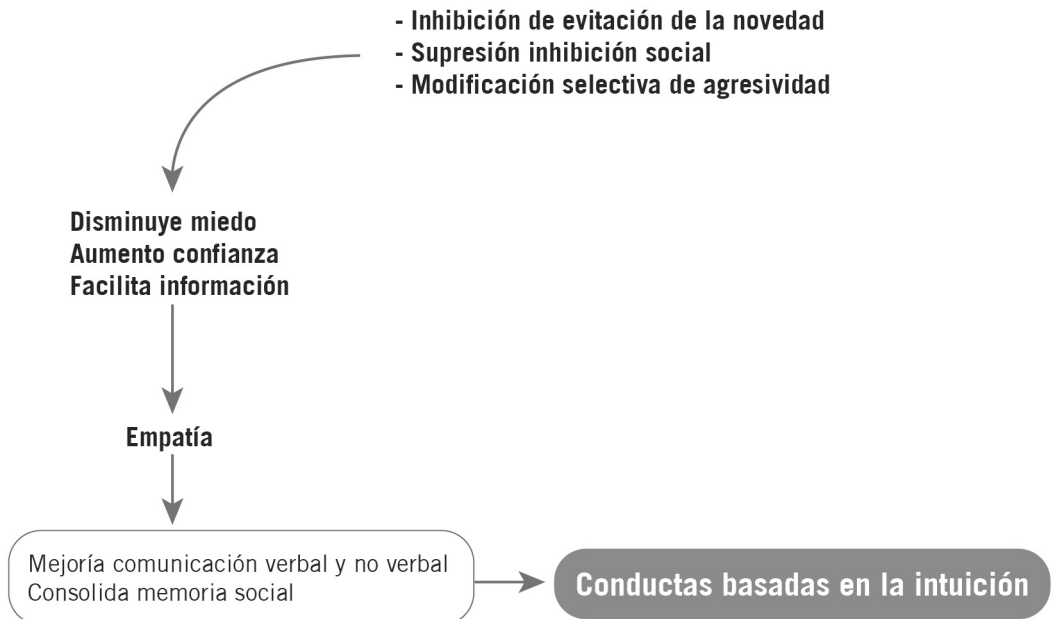
Dentro de las características particulares de los efectos sobre el comportamiento, estas hormonas pasan a ser determinantes para la regulación de la conducta social en lo que respecta a la evitación y acercamiento. Se convierten, por lo tanto, en el punto de partida en cuanto a la selección natural de la sociabilización en las distintas especies (Goodson, 2008; Neumann, 2008). De la misma manera, la presencia de polimorfismos genéticos de los receptores tanto de OT como de vasopresina, sistemas íntimamente relacionados, darán impronta personal a características como la facilidad de cognición musical y altruismo, pero también a la ansiedad social, agresividad, alte-

raciones de conductas alimentarias, que se manifiestan bajo el espectro de trastornos de la personalidad, de ansiedad y autismo (Choleris et al., 2008; Israel et al., 2008). La correlación entre estos neuropéptidos y otros neuroreguladores, como serotonina (5-HT), melatonina (Bakermans-Kranenburg et al., 2008), dopamina, corticoesteroides y opioides cuya influencia sobre estructuras cerebrales y su variabilidad individual, genera en el sujeto las características propias en cuanto a las preferencias (Jia et al., 2008).

Los avances en la investigación de la función de estos neuropéptidos en humanos muestran datos claros del posible protagonismo en la conformación de la personalidad, la vinculación con los otros, como

Figura 2

Procesos psicológicos favorecido por la oxitocina



también la confianza, el altruismo, la capacidad empática, el maternaje y la crianza, todas las conductas reproductivas, la cooperación y el comportamiento social.

La OT cumple un rol fundamental en cuanto a la protección contra el estrés y la ansiedad. Esta neurohormona disminuye la actividad de la amígdala, independientemente de la situación externa. Al considerar que la activación amigdalina se produce ante las situaciones de amenaza o miedo, la OT puede facilitar las interacciones sociales relacionadas a la posibilidad de atenuar la ansiedad que genera la novedad de un acercamiento (Hurlemann et al., 2010).

La facilitación de la lectura facial del otro individuo así hace presumir su estado mental y permite, entonces, clasificar asertivamente las emociones (Adolphs, 2002, 2003; Di Simplicio et al., 2009; Donaldson et al., 2008; Fernández-Duque, 2008), y mejorar la comunicación verbal y corporal facilitando así el contacto con los demás. (Adolphs, 2002; Ditzen et al., 2009, Neumann, 2008).

Regulación del estrés social

La regulación del estrés social tiene sus bases durante las primeras fases del desarrollo. La asociación entre la reproducción y la vinculación social puede haber contribuido en un sentido, en el proceso evolutivo, a la selección de los sistemas neuroquímicos implicados en las conductas de apego (Carsten, 2012).

Las adaptaciones fisiológicas durante el embarazo y la lactancia son el modelo que involucra la activación a nivel encefálico de los sistemas neuroendócrinos para atenuar la actividad del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA) y, como consecuencia, la

respuesta simpática ante los estresores emocionales y físicos.

Durante el estrés el rol del eje HHA está bien definido en animales y humanos, como también las deleznables consecuencias sobre la sobrevivencia neuronal que genera su activación de manera sostenida y el mantenimiento de niveles elevados de cortisol. Es llamativo observar los cambios de funcionalidad de este eje durante el embarazo y la lactancia, períodos en los cuales la capacidad de respuesta emocional se encuentra modificada. La explicación de este fenómeno es, en parte, debida a la reducción de la actividad de hormona liberadora de corticotropina (CRH) y la activación de los sistemas de OT y prolactina; el resultado de estos cambios se manifiesta en una afectividad calma por parte de la madre durante el embarazo y el desarrollo de conductas maternantes durante la lactancia que implican la base para el desarrollo de la psiquis y afectividad de la cría y lo condicionan a la modalidad de afrontamiento social que esta tendrá en el futuro (Glynn et al., 2004).

A partir de diversos estímulos producidos en el embarazo, partiendo del aumento estrogénico, por las modificaciones generadas desde la implantación del embrión y la conformación de la placenta, como en la lactancia durante la succión, las células miométriales uterinas y mioepiteliales del pezón generan un circuito, que se inicia en las proyecciones ascendentes medulares hacia los núcleos del tronco cerebral (*locus coeruleus*) por medio de las vías de tipo noradrenérgicas, que abarca desde las proyecciones del área preóptica del hipotálamo hacia las neuronas magnocelulares de los núcleos supraóptico (SON) y paraventricular (PVN) de la hipófisis posterior que producen la liberación de OT. La misma interactúa

con el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal para atenuar la respuesta al estrés (Carsten, 2012; Neumann, 1994a; 1994b).

Este circuito es notoriamente conservado a lo largo de la evolución en las diferentes especies de mamíferos. La ubicación de los receptores es lo que se ha ido modificando amplia y rápidamente en las diferentes especies, lo que determina la variedad de comportamientos característicos de cada una. A partir de una respuesta notoriamente plástica ante estímulos hormonales esteroideos se promueven patrones de comportamiento acordes al estado psicológico y relaciones sociales de cada especie animal (Goodson et al., 2008).

La OT y la vasopresina son hormonas liberadas por la glándula pituitaria posterior en humanos y actúan a distancia. Sin embargo, las neuronas oxitócicas fabrican otros péptidos, incluyendo la hormona liberadora de corticotropina (CRH) y dinorfina que actúan localmente.

Las neuronas magnocelulares que liberan OT están adyacentes a las neuronas magnocelulares que sintetizan vasopresina y son similares en muchos aspectos. Cabe tener en cuenta que no solo se presentan proyecciones hipotálamo-hipofisarias, sino también hacia diferentes centros cerebrales como la amígdala media, núcleos de la base y septum lateral. En estas localizaciones los receptores de OT se distribuyen en cantidad y su estimulación da una respuesta, vía cerebro anterior, generando modificaciones conductuales destinadas a regular cambios necesarios que promuevan el apareamiento y cuidado de la descendencia. Estos circuitos contemplan más aspectos que el parto y la lactancia, lo que los jerarquiza en garantizar la perpetuidad de la especie.

Los pasos metabólicos de esta hormona

generan en primer término dihidroprogesterona y posteriormente alopregnalona, metabolito activo que estimula la producción de opioides endógenos, encefalinas y dinorfinas, que se coexpresan en las neuronas oxitócicas de los núcleos SON y PVN, y se coliberan junto con la OT en la hipófisis posterior regulando su liberación. Paralelamente, aumenta la expresión de la síntesis de receptores μ y κ en los cuerpos neuronales y terminaciones presinápticas (Kammerer et al., 2002; Kofman, 2002). El sistema cerebral de opioides fue el primer sistema neuroquímico implicado en la regulación de las conductas de apego en animales.

La segunda área de regulación de liberación de OT involucra los mecanismos protectores al estrés durante la preñez y la lactancia. Se observan en la embarazada, cambios psicológicos y conductuales muy característicos en respuesta a situaciones ambientales o fisiológicas que generan estrés y que se mantienen durante el período de lactación (Bales, 2007).

El eje hipotálamo-hipófisis-adrenal también sufre modificaciones. En primera instancia se observa un aumento de la expresión y sensibilidad de la vasopresina principalmente en PVN que desencadena el incremento de la actividad del eje HHA y como consecuencia se elevan los niveles de cortisol. Es aquí el principio de las modificaciones dado que el aumento de los corticoesteroides produce la inhibición por *feed back* negativo de la liberación de CRH y como consecuencia el eje se encuentra finalmente atenuado (Bosch, 2005).

En segunda instancia se observa *down regulation* de los receptores a CRH tanto en hipófisis como en el núcleo central de la amígdala, lo que explica, más allá de las consecuencias sobre la producción de corticoesteroides, el impacto en la regulación

de las emociones (Litvin et al., 2011).

En tercer lugar también hay una pérdida de la entrada excitatoria del eje HHA como consecuencia de la reducción del tono adrenérgico en PVN por menor expresión de receptores α^1A . (Douglas et al., 2005).

Se le otorgan a la OT propiedades ansiolíticas basadas en estudios realizados en ratas en los que se ha observado reducción de la presión arterial, reducción de corticosterona y aumento de los niveles de insulina. Hay estudios en humanos que asocian a mujeres con trastornos de pánico que alivian sus síntomas durante la lactancia, efecto que podría ser atribuido a un aumento en la concentración de OT durante este período (Lippert et al., 2003).

Las adaptaciones descriptas anteriormente son fundamentales para el desarrollo saludable de la descendencia mediante la reducción de los niveles de glucocorticoides circulantes. Por el contrario, hay datos certeros en estudios con animales de las consecuencias que aparecen en las madres ante la exposición a estímulos estresantes durante el embarazo. Si los mecanismos adaptativos sobre el eje no se producen, las crías presentan niveles altos de CRH y un aumento en la expresión de ARNm de la vasopresina en PVN. Este neuropéptido tiene una acción ansiogénica, contrariamente a lo que genera la OT. En los humanos los antecedentes maternos de cuadros depresivos (Neumann et al., 2005), la falta de continencia familiar y social o la exposición a sucesos vitales estresantes provocan finalmente una desregulación en los circuitos de la respuesta al estrés que impacta sobre el eje HHA elevando su reactividad.

La atenuación de la respuesta al estrés a nivel del CRH se convierte en un mecanismo de protección en el cerebro materno que hace frente a las diferentes alteracio-

nes hormonales, entre ellas la de los esteroides gonadales que se producen en el momento del parto. Se sabe que altos niveles de CRH intervienen en la patogénesis de los trastornos depresivos y de ansiedad.

Interacción social: confianza y cooperativismo

Las investigaciones de la OT como factor que puede influir en la probabilidad de que los humanos experimenten el sentimiento de confianza parte de los estudios realizados desde los años 80 con las especies de ratones de campo (*Praire voles*) y de montaña (*Mountain voles*) en los que se comparó su comportamiento en relación con los niveles hormonales; los primeros conviven en comunidad, conforman parejas estables, son fieles, cuidan a sus crías; mientras que los segundos viven de una manera solitaria, son promiscuos y no conforman vínculos sociales ni siquiera poseen conductas de maternaje con sus crías. Luego de una década se concluyó que las diferencias de comportamiento de estos ratones y las conductas prosociales se relacionaban con la OT (Carter et al., 1995).

A partir del progreso en el conocimiento sobre la regulación de la conducta en los humanos y sus consecuencias sociales se desarrollaron nuevas ramas de investigación, entre ellas las neuroeconómicas que confirman que la confianza era una variable importante para el progreso de una sociedad. Estos estudios del comportamiento cuentan de manera muy clara que los individuos que reciben de una señal intencional de confianza elevan sus niveles de OT de manera muy significativa y responden con conductas de reciprocidad y colaboración que son las que aportan beneficios para el crecimiento social saludable.

Si bien la OT es una hormona femenina, la oleada de incremento en sangre detectada luego de recibir este tipo de estímulo se produce de manera semejante en ambos sexos y genera el mismo cambio conductual (Croson et al., 1999).

La oleada de OT produce una fijación temporal entre individuos que podría llamarse empatía, ese sentimiento de satisfacción que se siente cuando alguien confía en nosotros y a la vez sentimos que podemos confiar.

Los estudios de imágenes funcionales aportaron más datos. La distribución de los receptores de OT en el sistema nervioso central (SNC) es mayor en regiones que regulan la emoción como el hipocampo, y núcleos hipotalámicos que producen regulación hormonal. La regulación emocional generada por la OT es de importancia en las conductas de acercamiento y evitación que

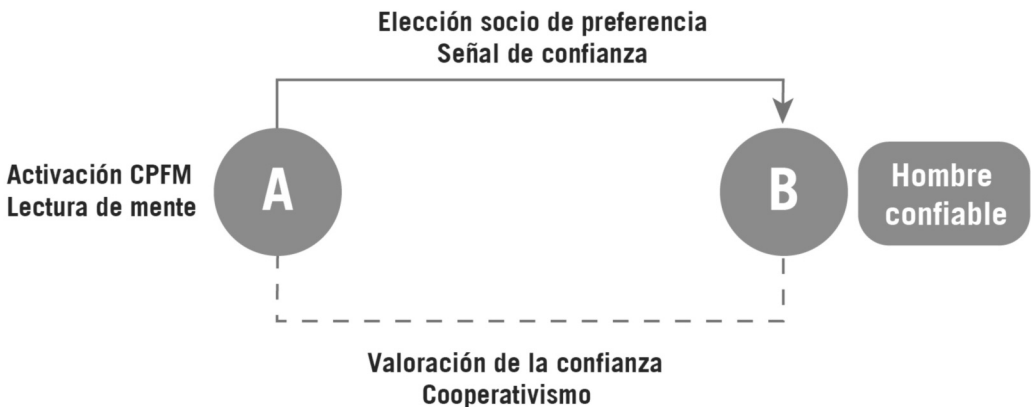
determina los comportamientos de sociabilización (Goodson, 2008).

La activación de la corteza prefrontal medial (CPFM), asociada con la "teoría de la mente", determina la elección del socio de preferencia característica de la acción de la OT, siendo este el sustrato fisiológico del sentimiento de confianza y sus consecuencias conductuales. Todo esto no se produce en personas con esquizofrenia, autismo, ni en niños normales menores de 4 años de edad (McCabe et al., 2001).

Las zonas cerebrales activadas tienen predominio dopaminérgico y se relacionan con la actividad atencional y de recompensa. La OT facilita la neurotransmisión dopaminérgica. Se puede relacionar la liberación de dopamina a la sensación de gratificación que genera un vínculo de confianza (Figura 3).

Figura 3

Procesos que intervienen en la valoración de la confianza



CPMF: corteza prefrontal medial

Castigo

La conducta humana comparte múltiples semejanzas con la de los animales, lo que indica desde el punto de vista evolutivo que son fundamentales para la preservación de las especies. El castigo es una de ellas y se presenta como forma de comportamiento en los seres que viven en sociedad.

Las diferentes definiciones de castigo contemplan que se refiere a un evento adverso administrado por otro (Real Academia Española, 2001). Durante la historia las conductas de castigo adoptadas por los humanos tomó múltiples modalidades influidas por la cultura y el contexto histórico, todos ellos destinados a disciplinar a quienes atenten la posibilidad de vivir en sociedad. La antropología considera el impulso de castigar el engaño como una predilección de larga data en las sociedades humanas.

El humano, a diferencia de los animales, tiene la capacidad de ejercer una variable de castigo que es el denominado castigo altruista. Se lo define como un impulso que surge de lo más hondo de la psiquis humana, es la tendencia natural a castigar el engaño, la mentira, el fraude o la estafa -económica o espiritual-, tan irreprimible que se la privilegia aunque no ofrezca su consecuencia ningún beneficio material o implique un costo personal.

Las sensaciones de recompensa asociadas al castigo de los violadores de la norma pueden ser una adaptación evolutiva que ayudó a mantener la solidaridad y la cooperación del grupo en las sociedades humanas. Según postulan los investigadores Ernst Fehr y Simon Gächter (2002) la amenaza punitiva en el caso de que se violen pactos de confianza es una fuerza importante para establecer la cooperación

en gran escala y un elemento crítico para mantener el orden social (Fehr et al., 2002).

Al considerar el castigo como conducta destinada a lograr un objetivo determinado, la elección de la pena, a fin que sea eficaz, debe establecerse teniendo en cuenta no solo la motivación de quien lo aplica sino, y fundamentalmente, el impacto que produce a quien lo recibe.

Es preciso entonces analizar en este punto el concepto de motivación. La motivación determinará el tipo de acción que un individuo realizará según los resultados esperados, por lo tanto, la energía utilizada para obtener un resultado va a estar orientada en dos posibles sentidos, o bien para aumentar las probabilidades de lograr el objetivo final en caso de que este sea considerado una recompensa, o bien para evitarlo en caso de que este sea un castigo, este fenómeno se conoce como motivación aversiva (Prévost et al., 2010).

La probabilidad de poder predecir una respuesta dará lugar a un nuevo conjunto de eventos posibles relacionados con la omisión de un resultado esperado; por ejemplo, la omisión de un acontecimiento aversivo puede ser muy satisfactorio y la omisión de la recompensa puede ser una experiencia adversa vivenciada como frustración (Seymour et al., 2007).

De la relación entre motivación, conducta y resultado se establece la arquitectura básica de los sistemas de motivación. Se entiende, entonces, que el que consigue créditos por medio de la extorsión y nunca recibió castigo por ello establecerá una conducta repetida o forma de vida, que en una instancia asociada conlleva a cambios en los esquemas cognitivos de esa persona que determinan *a posteriori* conceptos de moralidad y justicia.

Este concepto básico y primitivo de aprendizaje, determinado por la motivación de un individuo, nos sirve de cimiento para comprender cómo se aprenden conductas destinadas a establecer, *a posteriori*, constructos de valoración cognitivos que determinan normas de comportamiento.

La posibilidad de establecer relación entre las acciones y sus consecuencias da cuenta que las acciones que producen recompensa se ejecuten con mayor frecuencia, y viceversa con las que generan castigo.

Otra condición de la conducta que genera recompensa es que establece las bases para la adquisición de hábitos de comportamiento y establece acciones orientadas a objetivos, siendo respuestas altamente adaptables.

Pensando esta posibilidad dentro de un ámbito de convivencia social, es ineludible tener en cuenta que el castigo debe estar establecido como parte de los mecanismos necesarios de regulación, apuntando a que ante el conocimiento de la pena como consecuencia de una conducta que perjudique a los demás, tanto animales como humanos, las eviten. Es preciso tener en cuenta que la magnitud, la certeza y la inminencia del castigo previsto son proporcionales a la supresión de las respuestas, valores a considerar ante la legislación de la pena de acuerdo con la magnitud de un delito (Chelonis et al., 2007).

Se entiende, entonces, para qué se establecen los castigos. La historia de la humanidad da cuentas claras que se intenta utilizar el mecanismo del castigo para inculcar valores que benefician la convivencia y calidad de vida.

El individuo está dispuesta a incurrir en un costo personal únicamente para castigar a otro al que considera que se comporta

injustamente (Boyd et al., 1992) y se observa que elige pertenecer a sociedades que cuentan con la posibilidad de implementar el castigo que las que no. La tendencia a la cooperación puede ser mayor si el castigo altruista se combina con una recompensa altruista, es decir, que se establezca un sistema de premios para el que hace aportes positivos que impacten en la misma finalidad social. Ambas instancias, castigo y premio incrementan la predisposición a la cooperación en un grupo social (Andreoni et al., 2003).

Neurobiología de los valores

Cuando se intenta establecer una relación científica de los sustratos neurobiológicos de los valores, la mayor aproximación se imprime en la base de los eventos psicológicos más simples que rigen la intimidad de las conductas humanas en toda su amplitud, así como también la predicción de los resultados consecuentes, que son en última instancia la posibilidad de obtener un premio o un castigo.

El basamento neurobiológico de este tipo de aprendizaje está mediado por regiones cerebrales subcorticales comprendidas principalmente por la amígdala, a través de conexiones de tipo *top-down* con la sustancia gris periacueductual, hipotálamo, formación reticular y área tegmental ventral; que regulan la adquisición del valor predictivo en relación a una respuesta emocional y fisiológica (Latzman et al., 2006).

Las áreas cerebrales que se activarán en uno u otro caso dependerán de la representación del valor apetitivo o aversivo de cada individuo en particular.

Estímulos que generan sentimientos como alegría, tristeza o disgusto se asocian con un aumento de la actividad en tálamo

y corteza prefrontal medial (área de Brodman 9), como así también en áreas temporales anteriores y posteriores. Emociones negativas o estímulos considerados nocivos genera mayor activación en regiones insulares anterior y corteza cingulada anterior, las que se conectan con la amígdala y el estriado dorso ventral. En varios estudios la activación del tálamo bilateral se observa ante estímulos de dolor (Lane et al., 1997).

El aprendizaje de tipo pavloviano de castigo asociado a un estímulo puede impactar directamente en la amígdala partiendo de núcleos arcaicos del tronco cerebral asociados con representaciones aversivas primitivas como el miedo, o a través de representaciones más complejas como las reguladas por la ínsula anterior o corteza orbitofrontal lateral, ruta involucrada también en mecanismos de evitación (O'Doherty et al., 2001).

Una amplia variedad de estudios en animales indican que la región involucrada en la codificación de los valores apetitivos es principalmente la corteza orbitofrontal medial, en particular su cara interna, la cual funcionalmente tiene conexiones recíprocas con la amígdala y el núcleo accumbens; y cuyas interacciones con áreas de la corteza prefrontal implicadas en la memoria de trabajo, estado de estimación y teoría de la mente, aportan la posibilidad de planificar prospectivamente a futuro. (Lane et al., 1997). Estas conductas pueden también estar fuertemente influidas por las acciones a través del cuerpo estriado dorso-lateral y dorsomedial los que regulan conductas basadas en hábitos y particularmente dirigidas a un objeto, mediante posible injerencia dopaminérgica y son características del aprendizaje de tipo instrumental (Seymour et al., 2007).

Si bien las instancias de aprendizaje pavloviano e instrumental rigen en gran medida nuestras conductas y las del reino animal, existe un tercer modo por el cual aprendemos a conducirnos, que cobra relevancia en la interacción con los otros pares que nos rodean. Esta instancia es más evolucionada y consiste en aprender a partir de la observación y la enseñanza.

El valor de las conductas puede ser incorporado a través de la posibilidad de observar la vivencia de otros sin tener que experimentarlo directamente como en el caso del aprendizaje pavloviano e instrumental. Afortunadamente, una de las ventajas del ser humano de vivir en sociedad es que simplemente en la acción de observar la suerte o la desgracia de un prójimo puede aprender acerca de situaciones por las que nunca ha atravesado.

Este tipo de aprendizaje conlleva un valor agregado dado que en la observación del otro se obtiene la información necesaria para mejorar el futuro individual. El componente central por el cual se rige este tipo de aprendizaje más evolucionado, será la estimación del impacto afectivo generado en los demás e implicará el factor determinante de respuesta, lo que permite la rectificación o confirmación de cada conducta elegida. Es interesante tener presente que para este modelo el valor otorgado a una conducta se infiere a partir de la reacción afectiva del ejecutor. Este fenómeno se denomina valor de alquiler o sustituto, y lo notable del mismo es que los niños en proceso de aprendizaje imitan la acción de otro cuando consideran que esta será un medio racional para lograr el objetivo buscado.

El aprendizaje social se realiza de una manera completa en la medida que el individuo pueda estimar frente a la conducta de otro, el sentido o intencionalidad que esta

lleva implícita. Así mismo, el entender las intenciones del otro, permitirá predecir, aún de un modo prereflexivo, su comportamiento futuro. La interdependencia entre el yo y el otro, que hacen posible las neuronas espejo, moldea las interacciones sociales entre las personas, donde el encuentro concreto entre el yo y el otro se vuelve el significado existencialista compartido que los conecta en profundidad. La existencia de un sistema de neuronas espejo en los seres humanos cumple con un papel aún más crítico que en los monos porque la imitación es por completo fundamental para nuestra capacidad exponencialmente mayor de aprender y transmitir la cultura (Iacoboni, 2010). Esta mirada permitirá una mejor orientación en cuanto a la elección de las propias conductas y sobre todo a ver cómo las acciones influyen, a su vez, en el comportamiento de los demás.

Este tipo de aprendizaje, el más evolucionado, permite a un individuo obtener datos y conocimientos a través de la observación. El proceso es evidente en los humanos desde etapas tempranas del desarrollo en las que se observan una serie de comportamientos

que parecen indicar la adquisición de conocimientos a partir de la imitación, como también la adquisición de gestos imperativos y declarativos que implican la comprensión y producción del lenguaje, especialmente a partir del año de edad. El estudio de habilidades socio-cognitivas pone en evidencia las maneras mediante las cuales los niños comienzan a integrarse como miembros participantes de las actividades culturales, que dan la posibilidad de predecir resultados posibles de objetivos que se transmiten entre las personas a través del tiempo, incluso involucra distintas generaciones, y así entonces, manejar más

acertadamente las decisiones propias a fin que estas sean ventajosas para sí (Carpenter et al., 1988).

Regulación de la conducta social por aprendizaje

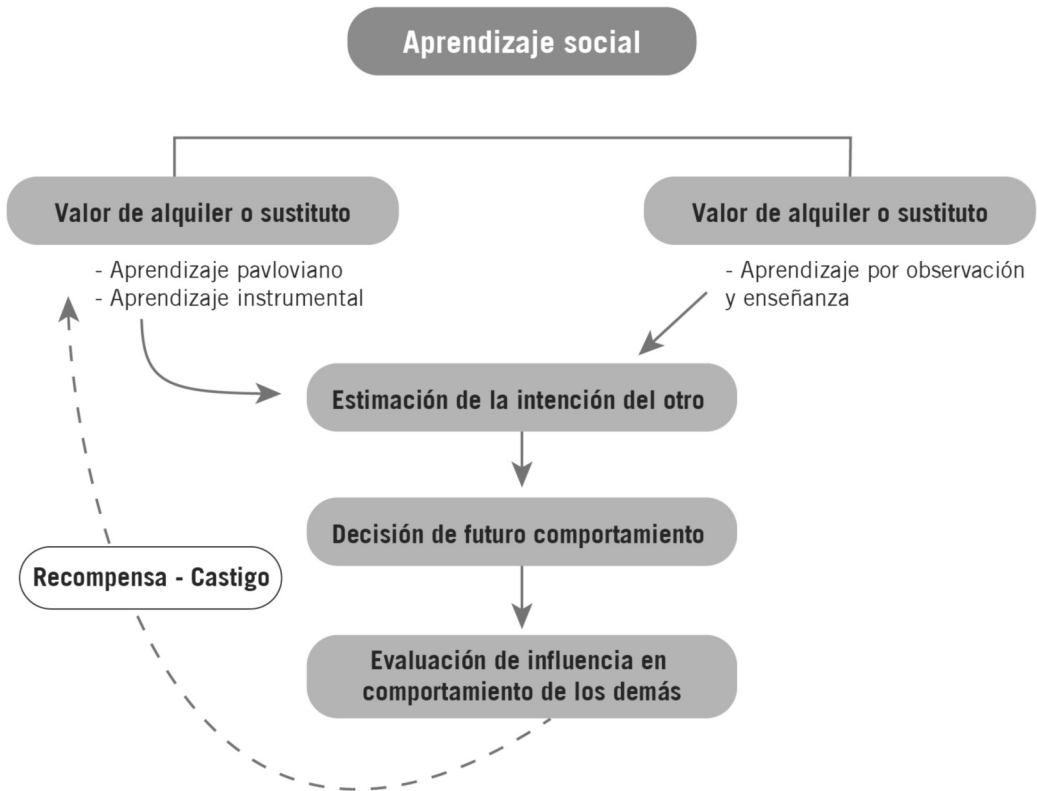
Sin duda la posibilidad que tiene el ser humano de poder aprender a través de la observación y la enseñanza de un otro está representada en el llamado aprendizaje cultural (Figura 4). El mismo cobra relevancia al dar lugar al surgimiento de normas de comportamiento entre las personas que viven en sociedad, que permita una mejor calidad de vida. La posibilidad de realizar un aprendizaje personal a partir de las experiencias de los otros, incluye desde ya, el conocer el resultado del castigo sin la necesidad de la trasgresión personal para corroborarlo. Este tipo de aprendizaje habilita a desarrollar la capacidad de poder establecer el manejo de decisiones propias en cada persona, con la particularidad implícita de asumir las consecuencias de las mismas (Galef et al., 1992; Tomasello, 2000).

Actualmente, hay conocimientos concretos sobre la evidencia del procesamiento de este sistema neuronal, en complemento con el sistema de atribución de estados mentales, de la especialización que cumplen en la tarea de procesamiento de las señales sociales y contextuales no verbales respectivamente; en los mecanismos de control cognitivo que permite a los individuos comportarse de manera adaptativa frente a situaciones conflictivas permitiendo la resolución de conflictos sociales (Zaki et al., 2010).

El descubrimiento de las neuronas espejo junto con las consecuencias del estudio neurocientífico de sus funciones permitió,

Figura 4

Procesos que intervienen en el aprendizaje social



años después, comprender de qué modo el hombre se relaciona con el mundo que lo rodea y funcionar así como un animal social.

Partiendo de la posibilidad de aprender a través de las acciones conjuntas y de las consecuencias reflejadas principalmente en el impacto afectivo, cada individuo podrá considerar la posibilidad del castigo como un aspecto posible de la relación interpersonal, siendo este en última instancia un factor que determina la posibilidad de rectificar conductas inapropiadas que

producen un daño al otro, lo que implica eventualmente daño social, y dando lugar de esta manera a incrementar los comportamientos cooperativos destinados a mejorar la calidad de vida de su entorno (Cohen, 1986; Galef et al., 1992, 2003).

Dentro del aprendizaje social se observa que la tendencia está orientada a que cada persona sigue una regla de aprendizaje durante toda su vida y la usa para elegir entre tres conductas: no cooperar (*free-riders*), cooperar sin castigar, o cooperar y castigar a los *free-riders*. Estas reglas de

aprendizajes son heredadas de padres a hijos, los niños heredan culturalmente las preferencias y costumbres de sus padres, si bien la decisión final es influida por el razonamiento, por lo tanto, voluntaria (Tongkui, et al., 2011).

La cooperación humana es espectacularmente diferente en comparación con la cooperación en las demás especies porque los seres humanos exhiben patrones únicos de altruismo, tales como el castigo altruista de las violaciones de la norma que ayudan a mantener la cooperación en beneficio de las normas sociales.

El castigar a los *free-riders*, además de los costos implícitos que conlleva a quien ejerce el castigo altruista, también implica el riesgo de que estos se defiendan o tomen venganza, o que sus descendientes en generaciones futuras puedan hacerlo; es por eso que los grupos sociales, más allá de enseñar a través de la cultura los conceptos de moralidad y justicia, establecen entidades institucionales que garantizan el rol del cumplimiento de las normas y el castigo a quien las transgreda.

Dentro de un grupo social el establecimiento de los castigos deben estar regidos por normas o leyes de conductas que determinan qué está bien y qué está mal. Las normas de conducta deben estar respaldadas por sanciones, ya que las reglas de comportamiento que no implican una sanción pasan a no ser importantes. La sensación de recompensa asociada al castigo impuesto a la transgresión puede ser una adaptación evolutiva que ayudó a mantener la solidaridad y la cooperación del grupo en las sociedades humanas.

Esta afirmación se basa en que todas las especies deben luchar contra la ecología en general y para enfrentar un ambiente hostil la unión cooperativa de los individuos

aumenta la posibilidad de lograrlo, esto llevará a que progresivamente el comportamiento egoísta vaya en detrimento.

Los sistemas sociales sirven como sistemas de mantenimiento de la humanidad. En este sentido es deducible que es la especie la que se preserva y no el individuo (Naranjo Meléndez, 2006).

Conclusiones

Dadas las distintas funciones demostradas de la OT tanto en animales como en seres humanos se puede concluir que su permanencia en el sistema orgánico a lo largo de la evolución biológica es indispensable, no solo para el funcionamiento adecuado de un organismo como entidad única cerrada, sino que además es la que comanda la regulación de las conductas sociales.

La relación entre la reproducción y la vinculación social contribuye en el proceso evolutivo a que se seleccionen los sistemas neuroquímicos implicados en las conductas de apego destinadas al cuidado y crecimiento saludable físico y psíquico de la descendencia, lo que finalmente garantiza la perpetuidad de la especie.

La vinculación social está regulada por sentimientos y conductas que permiten el intercambio entre individuos. El sentimiento de confianza está directamente relacionado con la cooperación. Las sociedades adoptan conductas destinadas a proteger y promover la cooperación de acuerdo con normas establecidas como beneficiosas para garantizar la supervivencia del grupo social; entre ellas se establece el castigo como una conducta común en las especies que viven en sociedad, cuya finalidad es lograr la adquisición de normas de comportamiento basados en la justicia, equidad y cooperación para mejorar calidad de vida.

La historia de la humanidad da cuentas claras de que se intenta utilizar el mecanismo del castigo para inculcar valores que benefician la convivencia.

Las sociedades en que se establece la posibilidad de ejecutar el castigo y promover la cooperación por parte de sus integrantes coevolucionan, ya que darán lugar al fenómeno de selección grupal necesaria para la evolución.

Las interacciones sociales afectan la mayoría de los aspectos de nuestra vida, no solo en lo cotidiano sino en lo más definitivo que es, nada menos, que la construcción de nuestra historia.

Los sistemas sociales sirven como sistemas de mantenimiento de la humanidad. La manifestación alterada en cuanto al comportamiento social es un tema vigente en el estudio de la neurociencia actual.

Bibliografía

- Adolphs R. Cognitive neuroscience of human social behaviour. *Nat Rev Neurosci* 2003; 4 (3):165-178.
- Adolphs R. Recognizing emotion from facial expressions: psychological and neurological mechanisms. *Behav Cogn Neurosci Rev* 2002; 1:21-62.
- Andreoni J, Harbaugh W, Vesterlund L. The carrot or the stick: rewards, punishments, and cooperation. *Am Econ Rev* 2003; 93:893-902.
- Bakermans-Kranenburg M, Van Ijzendoorn M. Oxytocin receptor (OXTR) and serotonin transporter (5-HTT) genes associated with observed parenting. *Soc Cogn Affect Neurosci* 2008; 3(2):128-134.
- Bales K, Plotsky P, Young L, Lim M, Grotte N, Ferrer E, Carter C. Neonatal oxytocin manipulations have long-lasting, sexually dimorphic effects on vasopressin receptors. *Neuroscience* 2007; 114 (1):38-45.
- Bosch OJ, Meddle SL, Beiderbeck DI, Douglas AJ, Neumann ID. Brain oxytocin correlates with maternal aggression: link to anxiety. *J Neurosci* 2005; 25:6807-6815.
- Boyd R, Richerson PJ. Punishment allows the evolution of cooperation (or anything else) in sizable groups. *Ethol Sociobiol* 1992; 13:171-195.
- Carpenter M, Nagell K, Tomasello M, Butterworth G, Moore Ch. Social Cognition, Joint Attention, and Communicative Competence from 9 to 15 Months of Age. *Monographs of the Society for Research in Child Development* 1998; 63(4):1-174.
- Carsten KW, De Dreu. Oxytocin modulates the link between adult attachment and cooperation through reduced betrayal aversion. *Psychoneuroendocrinology*. 2012;37:871-880.
- Carter CS, DeVries AC, Getz LL. Physiological substrates of mammalian monogamy: the prairie vole model. *Neurosci Biobehav Rev* 1995; 19(2):303-14.
- Chelonis JJ, Bastilla JE, Brown MM, Gardner E. Effect of time-out and adult performance of visual discrimination task. *The Psychological Record* 2007;57:359-372.
- Choleris E, Devidze N, Kavaliers M, Pfaff DW. Steroidal/neuropeptide interactions in hypothalamus and amygdala related to social anxiety. *Prog Brain Res* 2008;170:291-303.
- Cohen PS. Punishment: the interactive effects of delay and intensity of shock. *J Exp Anal Behav* 1986; 11(6):789-799.
- Croson R, Buchan N. Gender and culture: International experimental evidence from trust games. *The American Economic Review* 1999; 89(2), 386-391.
- Di Simplicio M, Massey-Chase R, Cowen P, Harmer CJ. Oxytocin enhances processing of positive versus negative emotional information in healthy male volunteers. *J Psychopharmacol* 2009; 23:241-248.

- Ditzen B, Schaer M, Gabriel B, Bodenmann G, Ehlert U, Heinrichs M. Intranasal oxytocin increases positive communication and reduces cortisol levels during couple conflict. *Biol Psychiatry* 2009; 65(9):728-731.
- Donaldson Z, Young L. Oxytocin, Vasopressin, and the neurogenetics of sociality. *Science* 2008; 322:900-4.
- Douglas AJ. Central noradrenergic mechanisms underlying acute stress responses of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis: adaptations through pregnancy and lactation. *Stress* 2005; 8:5-18.
- Fehr E, Gächter S. Altruistic Punishment in Humans. *Nature* 2002; 415:137-140.
- Fernández-Duque D. Bases cerebrales de la conducta social, la empatía y la teoría de la mente. En: Labos E. Manes F. Tratado de Neuropsicología Clínica. Buenos Aires (Argentina): Akadia Editorial; 2008.p. 387-394.
- Galef BG, Whiskin EE. Social transmission of information about multiflavored foods *Anim. Learn Behav.* 1992; 20 (1):56-62.
- Galef BG, Whiskin EE. Socially transmitted food preferences can be used to study long-term memory in rats. *Learning & Behavior.* 2003;31(2):160-164.
- Glynn LM, Schetter CD, Wadhwa PD, Sandman CA. Pregnancy affects appraisal of negative life events. *J Psychosom Res* 2004; 56:47-52.
- Goodson J. Nonapeptides and the evolutionary patterning of sociality. *Prog Brain Res.* 2008; 170:3-15.
- Hurlemann R, Patin A, Onur OA, Cohen MX, Baumgartner T, Metzler S, Dziobek I, Gallinat J, Wagner M, Maier W, Kendrick KM. Oxytocin enhances amygdala-dependent, socially reinforced learning and emotional empathy in humans. *J Neurosci* 2010; 30(14):4999 -5007.
- Iacoboni M. Lo que el mono ve, el mono hace. En: Las neuronas espejo. Empatía, neuropolítica, autismo, imitación, o de cómo entendemos a los otros. Buenos Aires (Argentina): Katz Editores; 2010. p.13-52.
- Israel S, Lerer E, Shalev I, Uzevovsky F, Reibold M, Bachner- Melman R, Granot R, Bornstein G, Knafo A, Yirmuya N, Ebstein R. Molecular genetic studies of the arginine vasopressin 1a receptor (AVPR1a) and the oxytocin receptor (OXTR) in human behaviour: from autism to altruism with some notes in between. *Prog Brain Res.* 2008;170:435-449.
- Jia R, Tai F, An S, Broders H, Sun R. Neonatal manipulation of oxytocin influences the partner preference in mandarin voles (*Microtus mandarinus*). *Neuropeptides* 2008. 42(5-6):525-533.
- Kammerer M, Adams D, Castelberg B, Glover V. Pregnant women become insensitive to cold stress. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2002;2:8.
- Kobayashi F. Linguistic Effects on the Neural Basis of Theory of Mind. *Open Neuroimag J* 2010; 4:37-45
- Kofman O. The role of prenatal stress in the etiology of developmental behavioural disorders. *Neurosci Biobehav Rev.* 2002;26:457-470.
- Lane RD, Reiman EM, Ahern GL, Schwartz GE, Davidson RJ. Neuroanatomical correlates of happiness, sadness, and disgust. *Am J Psychiatry.* 1997;154 (7):926-33
- Latzman RD, Knutson JF, Fowles DC. Schedule-induced electrodermal responding in children. *Psychophysiology.* 2006;43(6):623-32.
- Lippert T, Mueck A. Effects of oxytocin outside pregnancy. *Hormone Res* 2003; 60:262-271
- Litvin Y, Murakami G, Pfaff DW. Effects of chronic social defeat on behavioral and neural correlates of sociality: Vasopressin, oxytocin and vasopressinergic V1b receptor. *Physiol Behav.* 2011;103(3-4):393-403.
- McCabe K, Houser D, Ryan L, Smith V, Trouard T. A functional imaging study of cooperation in two-person reciprocal exchange. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001;98(20):11832-5.
- Naranjo Meléndez A. Evolución de la competencia social. *Diversitas.* 2006;2(1). cielo.unal.edu.co.
- Neumann ID. Brian oxytocin: a key regulador of emocional and social behaviours in both females and males. *J Neuroendocrinol.* 2008;20(6):858-865.
- Neumann ID, Koehler E, Landgraf R, Summy-Long J. An oxytocin receptor antagonist infused into the supraoptic nucleus attenuates intranuclear and peripheral release of oxytocin during suckling in conscious rats. *Endocrinology.* 1994a; 134:141-148.
- Neumann ID, Porter DW, Landgraf R, Pittman QJ. Rapid effect on suckling of an oxytocin antisense oligonucleotide administered into rat supraoptic nucleus. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 1994b. 267: 852-858.
- Neumann ID, Wigger A, Krömer S, Frank E, Landgraf R, Bosch OJ. Differential effects of periodic maternal separation on adult stress coping in a rat model of extremes in trait anxiety. *Neuroscience.* 2005; 132(3):867-877.
- O'Doherty J, Kringelbach M. L, Rolls ET, Hornak J, Andrews C. Abstract reward and punishment representations in the human orbitofrontal cortex. *Nature Neurosci.* 2001;4:95-102.
- Prévost C, Pessiglione M, Météreau E, Cléry-Melin ML, Dreher JC. Separate valuation subsystems for delay and effort decision costs. *J Neurosci.* 2010;30(42):14080-90.
- Real Academia Española. Diccionario de la Lengua Española. 22ª Edición. 2001.
- Seymour B, Singer T, Dolan R. The neurobiology of punishment. *Nature Reviews Neuroscience.* 2007;8(4):300-11.
- Tomasello M. Culture and cognitive development. *Cur Dir Psychol Sci* 2000;9(2):37-40.
- Tongkui Yu; Shu-Heng, Chen and Honggang, Li. Social Norm, costly punishment and the evolution to cooperation. Online at

<http://mpra.ub.uni-muenchen.de/28741/> MPRA Paper No. 28741, posted 08. 15:46. 2011.

- Veenema A, Neumann ID. Central vasopressin and oxytocin release: regulation of complex social behaviours. *Prog Brain Res.* 2008;170:261-276
 - Zaki J, Hennigan K, Weber J, Ochsner KN. Social cognitive conflict resolution: Contributions of domain general and domain specific neural systems. *J Neurosci.* 2010;30(25):8481-8488.
-

