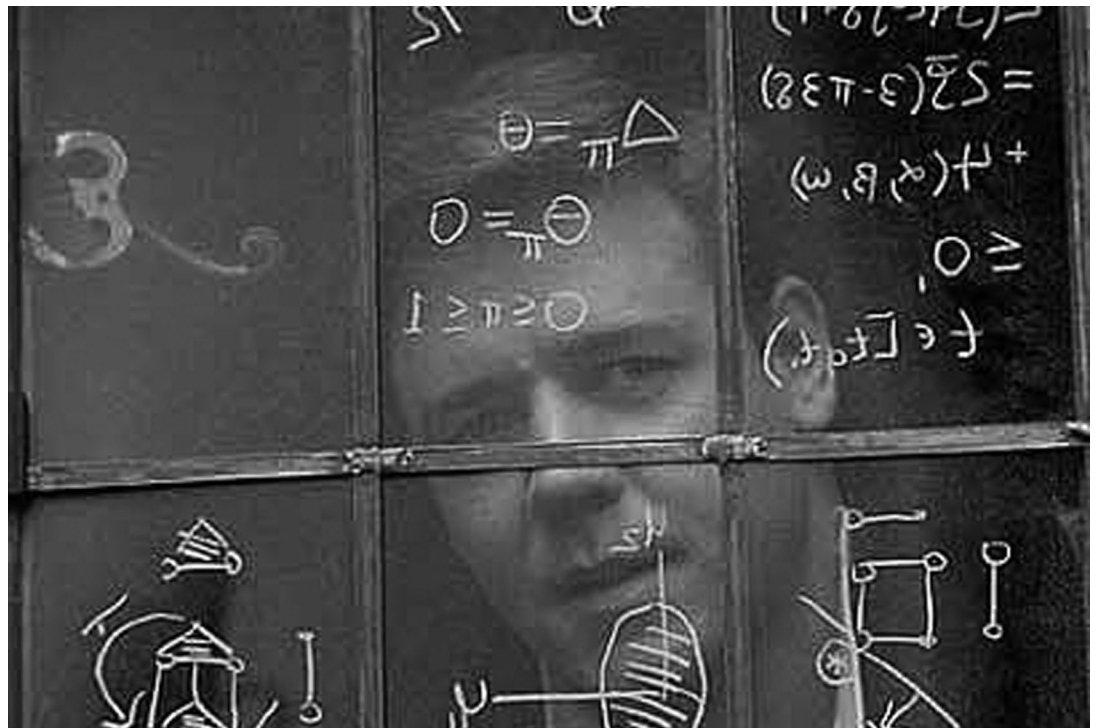


Las alucinaciones como trastornos de la integración neural

Vicente Molina*

*Profesor Titular de Psiquiatría. Hospital Clínico de Valladolid.



Fotograma de *Una mente maravillosa*, dirigida por Ron Howard, 2001.

Las alucinaciones aparecen como síntoma de problemas cerebrales muy distintos entre sí (tóxicos, tumorales infecciosos...), demostrando la posibilidad de la creación por el cerebro de una certeza perceptiva sin objeto.

Las alucinaciones están entre los síntomas más frecuentes de las psicosis, siendo además relevantes conceptual y biológicamente por constituir una puerta de acceso a los procesos con los que el cerebro representa la realidad. En particular, son de gran interés para comprender los mecanismos que el cerebro usa para discriminar entre el espacio mental y el externo. Como la mente humana utiliza de modo muy destacado y constante procesos de simbolización, podemos entender las alucinaciones como representaciones simbólicas desvinculadas de la realidad objetiva, al menos hasta cierto punto,

pero que conservan los atributos de inmediatez de las representaciones primariamente perceptivas.

Las alucinaciones aparecen como síntoma de problemas cerebrales muy distintos entre sí (tóxicos, tumorales, infecciosos...), demostrando la posibilidad de la creación por el cerebro de una certeza perceptiva sin objeto. Sin embargo, la causa de las alucinaciones más habituales en la patología mental, las no relacionadas de modo directo con una alteración cerebral discernible, es desconocida. La propia naturaleza de las funciones cerebrales exige que

para comprender un fenómeno como este hayamos de considerar las interacciones bidireccionales entre entorno y cerebro. Estas interacciones son parte esencial de la función del cerebro como órgano de relación y son claves en la génesis de las alucinaciones en los problemas psiquiátricos.

Percepción e interpretación

De modo general, hay procesos y áreas cerebrales más básicos (dedicados a la percepción de una modalidad sensorial, por ejemplo) y otros más «complejos», como los que median la asociación de distintas percepciones y experiencias (emociones, memorias, motivaciones) para dar lugar a las representaciones mentales «con sentido» a que estamos acostumbrados. En estas representaciones complejas confluyen los perceptos de varias modalidades sensoriales, las atribuciones de valor emocional a percepciones complejas y las presunciones sobre los contenidos mentales ajenos, entre otras funciones. Como regla general, podemos pensar que nuestros procesos perceptivos tratan de maximizar el rendimiento de lo percibido (generalmente incompleto) para mejorar la adaptación a las circunstancias, para lo que utilizan las sensaciones primarias de los sentidos, las emociones y lo aprendido. En ciertos casos, esta complejidad puede conducir a distorsiones.

El adjetivo «básico» como atributo de ciertas áreas sensoriales es sin embargo una simplificación por la gran complejidad conectiva de los procesos sensoriales en los animales. Baste señalar como ejemplo la capacidad que los seres hu-

manos tenemos para identificar rostros individuales y para deducir de ellos los estados mentales de sus poseedores. Los procesos perceptivos más “básicos” y más complejos contribuyen a la formación de representaciones mentales del entorno, y por tanto sus alteraciones pueden contribuir a las de la vida simbólica en las psicosis bajo la forma de productos mentales cuya relación con la realidad objetiva está distorsionada.

Conviene por tanto considerar algunas de las propiedades de ambos grupos de sistemas para comprender el trastorno de las representaciones de la realidad implícito en las alucinaciones (y en otros síntomas de la psicosis, como los delirios). Aunque se escapa totalmente de mi conocimiento e intención exponer en detalle lo que hoy se sabe sobre la fisiología de la percepción y las funciones integradoras multimodales (para lo que hay excelentes textos), voy a hacer un somero repaso de algunos de los puntos más relevantes para ese objetivo.

Los mecanismos perceptivos van más allá de una representación neutra o pasiva de los objetos exteriores. Uno de sus aspectos más importantes, como investiga la psicología de la Gestalt, es la organización de lo percibido, que consigue dar sentido a sus fragmentos parciales. No siempre, sino más bien al contrario, tenemos una visión completa y estable que nos permita analizar detenidamente la realidad. Es más frecuente utilizar perceptos parciales o/y rápidos para extraer conclusiones y formular respuestas. Por ello, necesitamos utilizar las pistas que nos dan nuestros sen-

tidos para llegar a la idea del todo. En otras palabras, muchas veces creemos más que sabemos incluso en lo relativo a nuestra propia percepción. Si alguna dificultad en el proceso perceptivo empeora la integración del objeto en el todo, o rompe la integridad del campo perceptivo, cabe esperar interpretaciones erróneas relativas al valor (fundamental en la simbolización) de un objeto o situación. En este marco, Peter J. Uhlhaas y Aaron L. Mishara repasan en un muy interesante trabajo¹ la evidencia existente sobre las alteraciones primariamente perceptivas en pacientes con esquizofrenia (en base a descripciones de casos y a trabajos de laboratorio): proponen que tales alteraciones son en muchos pacientes la clave para explicar sus trastornos. Esta idea es además coherente con una importante serie de resultados que muestran como la percepción visual puede estar alterada en muchos pacientes con esa enfermedad, incluyendo sus sustratos cerebrales (repasado en²). Ciertas anomalías leves en la percepción del entorno (no en su interpretación sino en el propio proceso perceptivo) pueden dar lugar a interpretaciones inapropiadas del conjunto que faciliten representaciones no justificadas por la realidad.

Otras propiedades del sistema perceptivo pueden contribuir a generar discordancia entre la realidad y sus representaciones bajo determinadas condiciones. Las alucinaciones no son privativas de condición patológica alguna y los fenómenos presentes en la generación y la interpretación de la percepción en la población general sin duda juegan un papel en su aparición en los pacientes con psicosis. Aunque

ha sido más frecuente evaluar esos mecanismos interpretativos en relación al sistema visual parece lógico pensar que haya otros muy similares en el auditivo. En primer lugar, una intrigante facultad de la visión humana es la de «ver» cosas en el mundo físico que realmente no están ahí. Lo podemos observar con las muchas imágenes geométricas que crean la ilusión de que se perciben otras cuyos límites no están dibujados. Es lo que se denomina en psicología *contornos ilusorios*. Pese a saber que esas figuras no están ahí, nuestro sistema nervioso nos engaña haciendo que las «veamos». Esta propiedad se ha relacionado con otra de las neuronas de la retina, la denominada «inhibición lateral», por la que esas células pueden inhibir a otras que las rodean y así acentuar los contrastes. La creación de estas imágenes ilusorias en base a información parcial contribuye a hacer más comprensible un mundo que de otro modo se nos mostraría como caótico, aunque lo haga ajustándolo a ideas prefiguradas no necesariamente correctas. De modo análogo, los psicólogos de la «escuela de la Gestalt» consideran que podemos crear ilusiones subjetivas debido a nuestra tendencia a identificar figuras simples, familiares o «buenas» en nuestro entorno³. La tendencia a clasificar los estímulos del entorno en categorías más o menos pre-establecidas mejora la capacidad de reacción.

Por su parte, el grado de concordancia entre el objeto y su percepción puede mediarse por factores contextuales, algo que también puede ser relevante a la hora de explicar la génesis de las alucinaciones. A fin de cuentas, éstas no son un fenómeno permanente en la

¹Uhlhaas PJ, Mishara A L. Perceptual anomalies in schizophrenia: integrating phenomenology and cognitive neuroscience. *Schizophr Bull*, 2007; 33 (1): 142-156.

²Molina V, Sanz J. Alteraciones de la función y el área visuales en la esquizofrenia. *Archivos de Neurobiología*, 2006; 69: 35-46.

³Solso R L, Maclin M K, Maclin O H. Pattern recognition. En: Solso R L, Maclin M K, Maclin O H (eds). *Cognitive Psychology*. Boston, 2005. Allyn & Bacon. pp. 111.

De modo análogo, los psicólogos de la «escuela de la Gestalt» consideran que podemos crear ilusiones subjetivas debido a nuestra tendencia a identificar figuras simples, familiares o «buenas» en nuestro entorno.

vida del paciente psicótico sino que puede depender de sus circunstancias hasta cierto punto. Un aspecto de interés en la creación de las imágenes ilusorias es la demostración que la falta subjetiva de control sobre una situación por el propio sujeto aumenta la tendencia a percibir patrones inexistentes. En una reciente publicación⁴, Jennifer A. Whitson y Adam G. Galinsky repasan seis experimentos de su grupo en que indujeron de distintas maneras una sensación de falta de control sobre sus voluntarios (como darles retroalimentación al azar sobre el grado de corrección de las respuestas a una serie de preguntas o hacerles recordar vivamente una situación personal en la que se dio tal falta de control). Compararon la tasa en que los sujetos describían percepciones (que denominaron ilusorias) en grupos de puntos que no las contenían, o la facilidad en ver patrones de acción («conspiraciones», según sus términos) en series de eventos no relacionados entre sí. Las personas en la condición «falta de control» percibían con más facilidad imágenes ilusorias y tenían más tendencia a encontrar conspiraciones en series de eventos (supuestas cadenas de eventos relacionadas consigo mismos). Las distorsiones perceptivas en función de las circunstancias vivenciadas están por lo demás bien documentadas desde hace tiempo. Por ejemplo, los niños de clases económicas menos favorecidas tienden a sobreestimar el tamaño de las monedas y las personas hambrientas tienden a ver representaciones de comida en imágenes ambiguas⁵.

Las influencias del entorno en el proceso perceptivo se llevan a cabo parcial-

mente a través de los sistemas de neuronas en espejo (aunque es mejor decir las propiedades en espejo de muchos, si no todos, de los sistemas corticales). Esta propiedad neuronal (“mirroring”, que podemos traducir como propiedad especular) implica que las funciones motoras y perceptivas pueden ser desarrolladas por similares neuronas, y que poseen propiedades tan intrincadas como para activarse al realizar un movimiento, observar ese mismo movimiento, hacerlo con una intensidad diferente según el contexto en que se observe, activarse ante la mera vista de objetos que sirvan para el movimiento codificado o, en el ser humano, ante la presencia de las palabras que simbolizan el objeto referido. Estas propiedades demuestran la estructura abierta del cerebro, no cerrada en módulos destinados a una sola función. Por otro lado, esta propiedad especular neuronal parece tener una gran importancia en el establecimiento de la vida social (al facilitar la reproducción mental de lo experimentado por el otro pueden ser la base de la empatía) y, en el ser humano, de la simbólica (mediante la activación de los mismos grupos neurales por un acto o el símbolo que lo representa).

Además, se empieza a descubrir el papel de la propiedad especular en la identificación de uno mismo y en el sentido de agencia (se activan más cuando se contempla la propia cara o es uno quien realiza la acción), lo que sugiere que en algunos casos de psicosis la atribución de una procedencia externa a un contenido mental pudiera relacionarse con una alteración de las propiedades “en espejo” del cerebro. De hecho, los síntomas de la psicosis sugieren

⁴Whitson J A, Galinsky A D. Lacking control increases illusory pattern perception. *Science*, 2008; 322 (5898): 115-117.

⁵Bruner J S, Goodman C C. Value and need as organizing factors in perception. *J Abnorm Psychol*, 1947; 42 (1): 33-44.

que en algunos pacientes cuando menos puedan estar alteradas tales propiedades. Por ejemplo, su frecuente dificultad para entender las intenciones de las demás personas, la dificultad para diferenciar el espacio interno del externo (confundir pensamiento y percepción en el caso de las alucinaciones), tener vivencias de pasividad (no experimentar la sensación de agencia sobre los propios actos sino sentir que se está siendo controlado) o tener la certeza (en algunos delirios) de que la identidad propia o la de otros no es la que parece ser. No sería por tanto en absoluto descartable que algunas alteraciones de los sistemas de neuronas en espejo contribuyeran a algunos síntomas de los pacientes psicóticos. Esta es de hecho una línea actual de investigación en el campo de la psicosis.

Todo ello hace pensar si la vulnerabilidad de las personas con psicosis (basada en las menores capacidades cognitivas o de manejo emocional que muchas de ellas sufren, basadas primariamente en una alteración de su función cerebral de origen genético o/y en el neurodesarrollo) puede, a través de la vivencia de falta de control prolongada, facilitar la aparición de pensamientos poco relacionados con la realidad (los delirios) o la percepción sensorial de patrones (interpretaciones alucinatorias) a partir de elementos estocásticos de la realidad. La historia personal puede así matizar la propensión a la psicosis. Esto se demuestra en hechos conocidos como que pertenecer a una minoría en una gran ciudad o experimentar repetidas «derrotas» personales (lo que sin duda condiciona una vivencia de falta de control) son factores demostrados de ries-

go para la psicosis. Dicho de otro modo, tales propiedades del cerebro “normal” ilustran la vulnerabilidad de la fiabilidad de las representaciones ante las influencias del entorno. Esto es compatible con la posibilidad de que determinadas circunstancias ambientales faciliten sesgos perceptivos que incrementen el riesgo para desarrollar una psicosis sin que medie una alteración cualitativa del cerebro pero sin que podamos ignorar su función (ni su tipo de alteración) para explicar ese problema. Los dos tipos generales de problemas que se derivarían de las áreas a que he aludido en esta sección (los debidos a funciones o regiones más integradoras y a otras más de índole perceptiva primaria) no son mutuamente excluyentes, y es posible que contribuyan a las alteraciones de pacientes diferentes incluso en un mismo diagnóstico. O que su proporción variable en un sujeto contribuya a los distintos patrones que caracterizan a grupos diferentes de pacientes dentro de cada una de las categorías diagnósticas actuales.

Alucinaciones en la población sana

Si los mecanismos presentes en la percepción normal pueden contribuir a las alucinaciones, cabe esperar que haya una proporción apreciable de personas en esta población con tales fenómenos. Sabemos que ciertos síntomas atenuados de psicosis, entre ellos las alucinaciones, son frecuentes entre la población general, donde pueden agruparseindrómicamente de modo similar a como lo hacen en los trastornos mayores (por ejemplo, delirios y alucinaciones atenuados juntos). Estos síntomas pueden relacionarse con manifestacio-

Sabemos que ciertos síntomas atenuados de psicosis, entre ellos las alucinaciones, son frecuentes entre la población general.

⁶Eaton W W, Romanoski A, Anthony J C, Nestadt G. Screening for psychosis in the general population with a self-report interview. *J Nerv Ment Dis*, 1991; 179 (11): 689-693.

Los datos epidemiológicos obtenidos en las últimas décadas por el grupo del Profesor Jim Van Os, entre otros, demuestran que en la población general hay una alta prevalencia de síntomas psicóticos sin que los que los presentan sean enfermos «sensu estricto».

⁷Kendler KS, Gallagher T J, Abelson J M, Kessler R C. Lifetime prevalence, demographic risk factors, and diagnostic validity of nonaffective psychosis as assessed in a US community sample. *The National Comorbidity Survey*. *Arch Gen Psychiatry*, 1996; 53 (11): 1022-1031.

⁸Van Os J, Hanssen M, Bijl R V, Ravelli A. Strauss (1969) revisited: a psychosis continuum in the general population?. *Schizophr Res*, 2000; 45 (1-2): 11-20.

nes muy llamativas, aunque también pasar inadvertidos, y resultan compatibles con muchos relatos a los que grandes grupos han dado crédito (ver, por ejemplo, los descritos por Lawrie Reznick en su excelente libro *Delusions and the Madness of the Masses*).

Los datos epidemiológicos obtenidos en las últimas décadas por el grupo del Profesor Jim Van Os, entre otros, demuestran que en la población general hay una alta prevalencia de síntomas psicóticos sin que los que los presentan sean enfermos «sensu estricto»⁶⁻¹⁰. Se trata de formas atenuadas, por su intensidad, valor emocional o/y repercusión, de síntomas típicos de la psicosis clínica como los delirios y alucinaciones, y no de creencias especiales pero no patológicas en sí, como las «paranormales». Un trabajo del ese grupo muestra una prevalencia de un 17.6 por 100 de algún tipo de síntoma psicótico en la población general⁸. Sólo un 2 por 100 podían diagnosticarse como pacientes psicóticos según los criterios aceptados en la actualidad. La proporción de pacientes con mayor número de estos síntomas es menor cuanto mayor es ese número. Así, en un trabajo posterior del mismo grupo vemos que a los 21 años, un 17.5 por 100 de la muestra decía presentar uno o más síntomas psicóticos, un 8.3 por 100 dos o más, y un 3.4 por 100 tres o más¹¹. Se admite que los métodos usados para estudiar estos síntomas poseen suficiente validez y fiabilidad pese a ser autoadministrados, al menos en la población occidental, sobre la que se han realizado habitualmente los estudios. Pese a ser ambiguas, es el conjunto de las respuestas lo que se evalúa, además de la relación de las puntuacio-

nes que se obtienen con otros datos, como la peor adaptación global de las personas con mayor puntuación, o el que las evaluaciones por expertos en el campo con instrumentos de validez reconocida arrojen resultados similares. De hecho, se demuestra que las respuestas en esas evaluaciones predicen la calidad del ajuste y funcionamiento sociales en la población¹² y que la información que se obtiene con estas escalas autoadministradas por los sujetos es similar a la que se obtendría con una evaluación realizada por un especialista¹³.

Cerebro y alucinaciones

Las desviaciones cerebrales que se comprueban en grupos de pacientes con psicosis no bastan para distinguirlos categóricamente de los sujetos sanos aunque pueden ser esenciales para la aparición de la psicosis. La facilitación de su aparición puede ser secundaria al menoscabo cuantitativo de mecanismos esenciales en los procesos de simbolización que subyacen a nuestro pensamiento. Tal es el caso del sustrato neural que facilita distinguir entre lo que procede de dentro o de fuera de nuestro espacio mental, que lógicamente puede contribuir a la aparición de alucinaciones.

Por su alteración, los pacientes con esquizofrenia, o al menos una proporción de ellos (ningún síntoma, déficit ni alteración cerebral es común a todos los pacientes en ese diagnóstico, ni mucho menos), parecen menos capaces de diferenciar si un estímulo procede del exterior o es generado por su propia mente. Este problema puede hallarse entre

los factores que causan las alucinaciones como muestran algunos experimentos. La tomografía por emisión de positrones se ha usado para evaluar esta cuestión en la esquizofrenia. En los sujetos normales se activan áreas distintas según que el lenguaje sea escuchado, leído o imaginado en la voz de otra persona, mientras que en pacientes con esquizofrenia esas tareas activan regiones mucho menos diferenciadas¹⁴. Esto implica una discriminación cerebral menos eficiente entre los estímulos internos y externos, que aumenta la probabilidad de errores que conlleven confundir los propios temores con la realidad, lo que puede facilitar a su vez pensamientos aberrantes (en un ciclo de retroalimentación entre delirios y alucinaciones). Pero ni esos pacientes carecen por completo de capacidad de discriminación entre los espacios interno y externo, ni todos los pacientes muestran disminución de esa capacidad, ni siquiera los que lo sufren la tienen siempre disminuida, sino que simplemente tendrían en ciertas condiciones menos posibilidades de acertar. En estos estudios se evidenció además que los pacientes activaban regiones que, en otras circunstancias, también empleaban los controles.

Otra alteración importante en la neurobiología de las psicosis con consecuencias en el terreno perceptivo es la de la llamada «descarga corolaria». Se trata del modo en que las áreas motoras o efectoras cerebrales influyen sobre las sensoriales a la hora de interpretar lo que procede del exterior. Así, mediante tal función sabemos si los movimientos percibidos en el exterior tienen su origen en nosotros mismos o no. Por

ejemplo, si movemos intencionadamente un globo ocular con un dedo, nos parece ver moverse los objetos a nuestro alrededor, esto es, tenemos cierta impresión de que realmente se mueven (aunque sabemos que no lo hacen). En cambio, cuando el movimiento del ojo lo realizamos ordenando (de modo consciente o no) «mentalmente» a la musculatura ocular que lo mueva, tenemos la certeza de la permanencia estática de los objetos del entorno. En el primer caso tenemos que hacer un esfuerzo consciente para saber que los objetos no se mueven, mientras que en el segundo no lo necesitamos. Nuestro cerebro ha preparado en este caso al área visual para interpretar correctamente el resultado del movimiento ocular, y para no atribuir a los objetos externos desplazamientos correlativos. El área motora envía al área visual un mensaje simultáneo que le hace «saber» cuál es el origen del movimiento exterior percibido.

Ciertos estudios con electroencefalografía cuantitativa, técnica que analiza detalladamente los correlatos eléctricos de la actividad cognitiva/mental, arrojan evidencias de un déficit de esta función en la esquizofrenia¹⁵. Tanto en el caso de las áreas activadas por estímulos internos o externos como en el de la descarga corolaria, los correlatos eléctricos de la identificación de lo externo y lo interno parecen deficitarios en los pacientes con esquizofrenia. Sin embargo, los pacientes en general saben en su vida real perfectamente qué está en ellos y qué no. No carecen de esa función, sino que muestran como grupo pequeñas desviaciones que les llevan, quizá en el marco de la actividad

⁹Van Os J, Hanssen M, Bijl R V, Vollebergh, W. Prevalence of psychotic disorder and community level of psychotic symptoms: an urban-rural comparison, *Arch Gen Psychiatry*, 2001; 58 (7): 663-668.

¹⁰Peters E, Joseph S, Garety P. The measurement of delusional ideation in the normal population: introducing the PDI, *Br J Clin Psychol*, 1996; 38: 83.

¹¹Spauwen J, Krabendam L, Lieb R, Wittchen H U, Van Os, J. Impact of psychological trauma on the development of psychotic symptoms: relationship with psychosis proneness. *Br J Psychiatry*, 2006; 188: 527-533.

¹²Rosler W, Riecher-Rosler A, Angst J, Murray R, Gamma A, Eich D, Van Os J, Gross V A. Psychotic experiences in the general population: a twenty-year prospective community study. *Schizophr Res*, 2007; 92 (1-3): 1-14.

¹³Van Os J, Verdoux H, Maurice-Tison S, Gay B, Liraud F, Salamon R, Bourgeois M. Self-reported psychosis-like symptoms and the continuum of psychosis. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, 1999; 34 (9): 459-463.

¹⁴McGuire P K, Silbersweig D A, Wright I, Murray R M, Frackowiak R S, Frith C D. The neural correlates of inner speech and auditory verbal imagery in schizophrenia: relationship to auditory verbal hallucinations. *Br J Psychiatry*, 1996; 169 (2): 148-159.

¹⁵Ford J M, Mathalon D H. Electrophysiological evidence of corollary discharge dysfunction in schizophrenia during talking and thinking. *J Psychiatr Res*, 2004; 38 (1): 37-46.

No entendemos totalmente cómo nuestro cerebro forma las representaciones mentales complejas.

¹⁶Iacoboni M. Super Mirrors and the Wired Brain. En: Iacoboni M. *Mirroring People: The New Science of How We Connect with Others*. Nueva York, 2008. Picador, pp. 184-203.

delirante, a percibir como objetos externos fenómenos mentales internos. Como en el resto de los casos, un déficit de esta función no está presente en todos los pacientes.

Hay otra disfunción que puede tener una gran relevancia para la desorganización mental que presentan muchos pacientes con psicosis y que parece subyacer a los síntomas de ésta, entendidas ambas (desorganización y psicosis) en un amplio sentido. No entendemos totalmente cómo nuestro cerebro forma las representaciones mentales complejas, sobre todo en lo referido a la integración de aspectos sensoriales separados de un objeto para identificar su unicidad, o al ser conscientes de nuestra propia percepción. Aun así, parece claro que el sustrato de tales funciones no es una neurona o grupo de neuronas segregadas del resto. El término «teoría de la neurona abuela» proponía que una determinada neurona codificaría todas las representaciones (sensaciones y memorias) relativas a un suceso, como la abuela de un sujeto, tras haber convergido en ella las correspondientes estimulaciones sensoriales a lo largo de la vida. Pero esta interpretación estrictamente jerárquica de la función cerebral hoy parece poco verosímil para muchos científicos, al menos para muchos autores, por razones de lógica (hay demasiadas cosas en el mundo para ser así codificadas). Sin embargo, hay que reconocer a partir de ciertos experimentos que la idea tiene sentido, al menos en parte. Como describe Marco Iacoboni en su libro *Mirroring People*, Itzhak Fried y sus colaboradores hicieron registros unicelulares en cerebros de pacientes epilépticos¹⁶, a

los que presentaban imágenes de personajes famosos (como la foto de Bill Clinton o la de Jennifer Aniston). Encontraron células individuales que efectivamente sólo respondían a esas imágenes, y no a otras de personas parecidas (por ejemplo, Julia Roberts). Los autores defienden esto como apoyo de la teoría de la neurona abuela (mejor dicho, en sus palabras de la «célula de Jennifer Aniston»). Pero para mí este razonamiento tiene un gran fallo, pues es mucha casualidad que encontraran (que registraran, quiero decir) justo las neuronas que codificaran las fotos que presentaron. En ningún caso tenían idea previa de dónde encontrar exactamente tales células (cosa bastante obvia, por otro lado), por lo que no puede pensarse que el registro al azar diera como resultado encontrar la neurona de la imagen presentada entre todas las posibles del mundo. Parece más plausible que las neuronas registradas estuvieran relacionadas con muchas imágenes distintas entre sí hasta cierto punto, algo compatible con una red de memoria más que con «neuronas abuela».

Por tanto, hoy se suele aceptar una visión más conectivista de la función cerebral, para la cual sería la acción simultánea de numerosas neuronas la que contribuiría a la integración de las sensaciones, a la memoria y a otras funciones complejas. Esta acción simultánea de grupos neuronales más o menos extensos se ejerce y manifiesta a través de su descarga sincrónica, que a su vez subyace a los ritmos cerebrales, que pueden ser identificados por las técnicas de la electroencefalografía y magnetoencefalografía y resonancia mag-

nética funcional. No conocemos del todo el significado de tales ritmos, pero el ritmo gamma puede ser especialmente relevante en la integración sensorial y en la formación de distintos tipos de memoria¹⁷, así como en el denominado "binding sensorial" (el proceso por el cual las distintas propiedades de un objeto son reconocidas como integrante de ese objeto). Este ritmo es muy dependiente en su génesis de la función de las neuronas inhibitorias, algunos de cuyos tipos presentan unas propiedades de disparo en el rango de frecuencia de ese ritmo. Como la función de las neuronas inhibitorias puede ser deficiente en las psicosis (en una proporción significativa de pacientes), habría una alta probabilidad de que esas funciones integradoras de los ritmos cerebrales (que reflejan la coordinación neuronal subyacente) se viera menoscabada. De hecho, hay evidencias de que tales ritmos (los gamma en particular) pueden presentar alteraciones significativas en ese síndrome¹⁷.

Una propiedad muy interesante de tal disfunción es su potencial para producir una alteración continua más que categórica, y además temporalmente variable (por sí misma o en relación a los estímulos del medio) de las funciones de integración de la vida mental. Esto es de hecho lo que presentan los pacientes psicóticos, que no muestran continuamente alucinaciones ni delirios. Dada su presumida relevancia en los procesos de "binding" o integración sensorial, puede esperarse que una alteración en los ritmos gamma (es decir, de los procesos que los subyacen) repercuta negativamente en ellos, de tal manera que se desvinculen relativa-

mente algunas de las propiedades de las percepciones. Es decir, que sin desintegrarse ni necesariamente hacerlo siempre, la desorganización de las propiedades subyacentes a los ritmos gamma contribuyan a la proclividad a presentar alucinaciones. En el trabajo de Uhlhaas y Mishara antes citado¹ se muestran evidencias en pacientes con esquizofrenia de un déficit gestáltico (i.e, integrador) de la percepción asociado a ciertas alteraciones neurofisiológicas (una menor sincronía de fase en las bandas más rápidas del electroencefalograma, que vienen a ser un índice de la integración neural a gran escala).

En lo relativo a la percepción parece pues lógico pensar que las propiedades de lo percibido pueden verse alteradas por la desorganización relativa de la comunicación interneuronal. Por ejemplo, la atribución como interno o externo de un percepto puede verse menoscabada en un escenario de conectividad desorganizada. Tal desorganización es de naturaleza cuantitativa en los pacientes cuando se evalúa con técnicas con la resonancia funcional o la electroencefalografía.

Genética

Es indudable que una importante fracción causal de las psicosis (muy probablemente la mayor parte) tiene relación con el ADN que se porta al nacer. Sin embargo, estos factores genéticos parecen conferir menos vulnerabilidad para un problema mental concreto (como por ejemplo a la esquizofrenia) que para un cierto espectro de problemas (por ejemplo, a la psicosis). Entre los familiares de pacientes con esquizo-

¹⁷Uhlhaas P J, Singer W. Abnormal neural oscillations and synchrony in schizophrenia. *Nat Rev Neurosci*, 2010; 11 (2), 100-113.

Es indudable que una importante fracción causal de las psicosis (muy probablemente la mayor parte) tiene relación con el ADN que se porta al nacer.

¹⁸Stefanis N C, Van Os J, Avramopoulos D, Smyrnis N, Evdokimidis I, Hantoumi I, Stefanis C N. Variation in catechol-methyltransferase valmet genotype associated with schizotypy but not cognition: a population study in 543 young men, *Biol Psychiatry*, 2004; 56 (7): 510-515.

frenia, el riesgo para padecer cualquier otro trastorno mental es más alto que en la población general. A la inversa, el riesgo para esquizofrenia aumenta en la descendencia de personas con cualquier trastorno mental. La transformación de la potencialidad determinada por esos factores en enfermedad depende de elementos biológicos, sociales y psicológicos, siendo el peso necesario de estos elementos ambientales inversamente proporcional al genético del individuo.

Por otro lado, no hay factores genéticos conocidos en la actualidad que por su alteración cualitativa sean determinantes en la causa de las psicosis.

Por otro lado, no hay factores genéticos conocidos en la actualidad que por su alteración cualitativa sean determinantes en la causa de las psicosis. Dicho de otro modo, la fracción causal de la genética para este síndrome es atribuible a variaciones genéticas de la normalidad, lo que resulta muy compatible con la presencia de sus síntomas en la población general y con la falta de límites claros entre los distintos diagnósticos de psicosis. Hay datos que apoyan que esa variación genética contribuye a la sintomatología de tipo psicótico en la población general.

¹⁹Stefanis N C, Trikalinos T A, Avramopoulos D, Smyrnis N, Evdokimidis I, Ntzani E E, Ioannidis J P, Stefanis C N. Impact of Schizophrenia Candidate Genes on Schizotypy and Cognitive Endophenotypes at the Population Level. *Biol Psychiatry*, 2007; 62 (7): 784-92.

Un estudio realizado en Grecia, valoró en una población de reclutas la variación en otro gen, en este caso el denominado de la Catecol-metil-transferasa, también implicado por algunos autores en el riesgo para esquizofrenia, y ciertos rasgos de personalidad similares a los presentes en las psicosis¹⁸. Estos rasgos fueron valorados por medio de test en los que cada sujeto responde a una serie de preguntas sobre sus síntomas, y cuyo resultado final es una puntuación en alguna dimensión clínica. Encontraron que la variante asociada en algunos

estudios (pero no en otros) al riesgo para la esquizofrenia y a ciertas disfunciones corticales en esa enfermedad, estaba asociado entre los reclutas sanos a la llamada «esquizotipia» (tendencia a la soledad, conductas aberrantes, pensamientos no justificados por la realidad). Es decir, a un conjunto de rasgos de pensamiento, afecto y relación similares a una esquizofrenia leve o limitada. El mismo grupo de investigación, en otra publicación¹⁹, encontró que esa misma dimensión estaba asociada (en los mismos sujetos posiblemente) a la variación en otros dos genes (los de de la D-amino-ácido oxidasa (DAAO) y la neuregulina (NRG1)).

Los factores genéticos implicados en la psicosis esquizofrénica, y en otras enfermedades como el trastorno bipolar, son múltiples. Los efectos de cada uno son sin embargo modestos, al menos si se los compara con los de otras alteraciones genéticas como las que causan retraso mental. Todo esto parece indicar una aportación continua pero muy compleja de la variación genética no patológica tanto a la enfermedad mental como a la expresión en la población normal de conductas similares a algunas cuando menos de las que presentan los pacientes. En el mejor de los casos, los factores genéticos individuales (o los de otro tipo) explicarán cada uno solo una parte pequeña de cada rasgo de la enfermedad. Entre los múltiples factores genéticos de riesgo, la presencia de un determinado conjunto de ellos en un sujeto podría facilitar la expresión efectiva de la patología mental. En cambio, la presencia de menos factores genéticos de ese conjunto en un individuo produciría efectos meno-

res sobre, por ejemplo, su tendencia a las alucinaciones, a la suspicacia o su capacidad neurocognitiva. Los sujetos con un conjunto definido de tales factores tendrían en principio más posibilidades de constituir grupos con conducta diferenciables respecto a muchas causas o factores predisponentes para la psicosis, ninguno de los cuales las explicaría por sí mismo, ya que aparecen en la población sana, pero sin los que los pacientes que la padecen no las presentarían

Modelos multicausales de la psicosis

Por lo que sabemos hoy no parece posible encontrar una única causa determinada ni previsiblemente determinable para la psicosis en ninguna de sus manifestaciones. Más bien parece que hay muchas causas para ese síndrome, que pueden contribuir a distintos aspectos de las manifestaciones de la enfermedad correspondiente, incluidas las alucinaciones.

Este hecho condiciona los posibles modelos explicativos de su origen, que también deben tomar en cuenta la alta complejidad (en número de componentes y en sus relaciones no lineales) de la red que subyace a las funciones mentales. En particular, hay que considerar para esos modelos los elementos que contribuyen a esa red de forma cuantitativa (es decir, que pueden funcionar más o menos sin dejar de funcionar, o poseer mayores o menores magnitudes sin ser anormales, en la población general) y que además se han encontrado alterados (cuantitativamente) en enfermedades mentales que cursan con psicosis. Si además su alteración puede de

modo biológicamente verosímil contribuir a una grave discordancia representacional entre los mundos objetivo y subjetivo, como la implícita en las alucinaciones es lícito considerar su disfunción como causa(s) o mecanismo(s) subyacente(s) a la psicosis. Algunos de esos mecanismos patógenos deben tener una fuerte heredabilidad, dada la contribución genética a la psicosis, lo que no significa que ésta se herede solamente por transmitirse alguno de los mecanismos que pueden contribuir a la misma (sin causarla por sí mismos). Igualmente, a través de algunos de esos mecanismos debe establecerse de modo discernible la influencia de los elementos ambientales que incrementan el riesgo para la psicosis. La alta heredabilidad de enfermedades como la esquizofrenia o el trastorno bipolar indica que esos factores ambientales serían desencadenantes necesarios más que causas *sensu stricto* en muchos casos. Los mecanismos patógenos cerebrales para la psicosis consistirían en muchas diferentes alteraciones de ciertos nodos de la red que desequilibran el conjunto de las funciones de esa misma red. Sus combinaciones, y sus interacciones con el medio (bidireccionales) pueden justificar la variación fenotípica de los casos con psicosis graves.

En lo relativo a las alucinaciones, tales mecanismos disfuncionales pueden incluir al menos los siguientes, que no tienen por qué coincidir en los mismos pacientes ni resultar en el mismo fenotipo:

— *La regulación inhibitoria de la actividad de las neuronas piramidales*. Esta regulación permite que muchos siste-

La alta heredabilidad de enfermedades como la esquizofrenia o el trastorno bipolar indica que esos factores ambientales serían desencadenantes necesarios más que causas *sensu stricto* en muchos casos.

²⁰Lewis D A, Hashimoto T, Volk D W. Cortical inhibitory neurons and schizophrenia, *Nat Rev Neurosci*, 2005; 6 (4): 312-324.

²¹Winterer G, Coppola R, Goldberg T E, Egan M F, Jones D W, Sánchez C E, Weinberger D R. Prefrontal broadband noise, working memory, and genetic risk for schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 2004; 161 (3): 490-500.

²²Huffaker S J, Chen J, Nicodemus K K et al. A primate-specific, brain isoform of KCNH2 affects cortical physiology, cognition, neuronal repolarization and risk of schizophrenia, *Nat Med*, 2009; 15 (5): 509-518.

²³Straub R E, Lipska B K, Egan M F et al. Allelic variation in GAD1 (GAD67) is associated with schizophrenia and influences cortical function and gene expression, *Mol Psychiatry*, 2007; 12 (9): 854-8.

²⁴Pakkenberg B. Stereological quantitation of human brains from normal and schizophrenic individuals, *Acta Neurol Scand*, 1992; Suppl, 137: 20-33.

mas neuronales estén en «transición de fase», es decir, en una situación en la que pequeños cambios pueden decantar la situación en uno u otro sentido (como una representación mental u otra, iniciar una acción o no,...). En el caso de las percepciones, podemos pensar que este estado facilite decidir si la procedencia de un estado mental es interna (pensamiento, emoción) o externa (percepción). Sabemos que hay distintas evidencias de un tono inhibitorio alterado en las psicosis graves²⁰, que puede repercutir en una menor organización de la transmisión cortical. Debido al papel clave de las interneuronas en la organización de la transmisión y las propiedades no lineales de ésta, una disfunción inhibitoria aumenta la probabilidad de respuestas impredecibles en función de la realidad objetiva. Posiblemente, debe haber en muchos pacientes con psicosis una marcada contribución genética a esta disfunción inhibitoria que puede facilitar la confusión entre las realidades interna y externa de modo con constante.

— *El exceso de «ruido» cortical.* La tasa de actividad neuronal en relación a una tarea puede ser más o menos eficiente, es decir, implicar a una mayor cantidad de neuronas acarreado un mayor «ruido» (o actividad no vinculada a una tarea, que detraiga capacidad para el desarrollo correcto de esa tarea). Tal ruido probablemente dificulte la discriminación entre lo relevante y lo que no lo es, o entre lo interno y lo externo. Hay evidencias que apoyan que en las enfermedades psicóticas puede haber un exceso de tal ruido²¹. Los mecanismos de disparo neuronal pueden estar cuantitativamente disregulados en pacien-

tes con esquizofrenia (seguramente no en todos) por la sobre-expresión de isoformas moleculares como la KCHN2 3.1 que desestabilicen esos mecanismos, sin que esas isoformas sean en sí patológicas²².

— *La función dopaminérgica,* que es clave en la regulación de la tasa señal/ruido en el cerebro, y en particular en sus regiones anteriores. Además, en esas regiones se sabe que tiene un papel fundamental en funciones cognitivas como la de la memoria de trabajo y la atención. La actividad dopaminérgica cortical es además muy importante en la regulación de la actividad de las neuronas inhibitorias, por lo que su déficit puede contribuir a las alteraciones del tono inhibitorio que mencionaba antes. Hay muchas evidencias que implican una alteración dopaminérgica en grupos de pacientes con esquizofrenia y otras psicosis, incluyendo el hecho de que todos los fármacos útiles en el tratamiento de ese síndrome tiene en común un efecto sobre el sistema dopaminérgico. Es verosímil una regulación genética de la susceptibilidad vía dopaminérgica a la psicosis, como sugieren los estudios sobre la COMT y, sobre todo, los que ponen la variación en el gen de esa enzima en su contexto genético²³.

— *El tálamo* es una estructura clave para la regulación de las aferencias sensoriales a la corteza, es decir, para filtrar qué le llega y qué no le llega a ésta. Su núcleo mediodorsal está íntimamente vinculado en su desarrollo y función a la corteza prefrontal. Además, recibe un grado de regulación muy elevado desde la corteza, que puede permitir una

influencia de la propia corteza sobre lo que ésta permite que le llegue. Hay datos claros sobre alteraciones celulares²⁴, anatómicas²⁵ y funcionales²⁶ en el tálamo en la esquizofrenia como grupo. Siendo un núcleo clave en la regulación perceptiva, parece lógico proponerle como un candidato a subyacer a las alteraciones alucinatorias de algunos pacientes.

— Como muestran los trabajos mencionados de Peter Uhlhaas, entre otros, una *disfunción en áreas sensoriales primarias* puede desorganizar los procesos posteriores dando lugar a percepciones psicóticas¹. Cada vez resultan más interesantes las alteraciones estructurales y funcionales encontradas en pacientes con psicosis en áreas sensoriales, como las visuales corticales.

— No sería raro (nadie lo ha estudiado en profundidad hasta ahora, que yo sepa) que *las propiedades especulares de muchos sistemas neurales* pudieran contribuir a las alteraciones presentes en la patología mental, dada su muy probable implicación en el sustrato de la «teoría de la mente». Hay pocos trabajos hasta ahora que analicen esta implicación^{27,28}, pero parece un campo de

gran interés por todo lo dicho en las páginas anteriores.

Todas estas fuentes de alteración, cuya relación no pretende ser exhaustiva tienen en común el no determinar un cerebro cualitativamente distinto entre pacientes y sujetos sanos. Además, han sido encontradas en cuidadosos estudios realizados en grupos de pacientes con esquizofrenia o/y trastorno bipolar, aunque generalmente con gran solapamiento de los hallazgos entre los grupos (pacientes con esquizofrenia y sanos o pacientes con y sin esquizofrenia). No hay replicaciones unánimes de tales disfunciones, quizá con la excepción de la disfunción inhibitoria, presente al parecer en diferentes formas de psicosis, pero poco estudiada aun. Más bien, lo que parece subyacer a la psicosis en el cerebro son pequeñas desviaciones estadísticas entre grupos, no presentes en todos los sujetos. Su efecto neto (de una o de cualquier combinación de ellas) será probablemente una menor eficiencia de la función cerebral subyacente a la cognición, que puede incrementar la posibilidad de productos mentales aberrantes como las alucinaciones o al menos poco relacionados con la realidad objetiva compartida.

²⁵Hazlett E A, Buchsbaum M S, Byne W et al. Three-dimensional analysis with MRI and PET of the size, shape, and function of the thalamus in the schizophrenia spectrum. *Am J Psychiatry*, 1999; 156(8): 1190-1199.

²⁶Ende G, Braus D F, Walter S, Henn F A. Lower concentration of thalamic N-acetylaspartate in patients with schizophrenia: a replication study. *Am J Psychiatry*, 2001; 158 (8): 1314-1316.

²⁷Enticott P G, Hoy K E, Herring S E, Johnston P J, Daskalakis Z J, Fitzgerald P B. Reduced motor facilitation during action observation in schizophrenia: a mirror neuron deficit?. *Schizophr Res*, 2008; 102 (1-3): 116-121.

²⁸Salvatore G, Dimaggio G, Lysaker P H. An intersubjective perspective on negative symptoms of schizophrenia: implications of simulation theory. *Cogn Neuropsychiatry*, 2007; 12 (2): 144-164.