

CAPÍTULO 4

LA NEUROTRANSMISIÓN QUÍMICA COMO BLANCO DE LA ACCIÓN DE LAS ENFERMEDADES

- 4.1. Los receptores y los enzimas como blancos de la acción de las enfermedades en el sistema nervioso central.
- 4.2. Las enfermedades en el sistema nervioso central: una crónica de tres disciplinas.
 - 4.2.1. Neurociencia.
 - 4.2.2. Psiquiatría biológica.
 - 4.2.3. Psicofarmacología.
- 4.3. Cómo modifican las enfermedades la neurotransmisión sináptica.
 - 4.3.1. Neurobiología molecular y trastornos psiquiátricos.
 - 4.3.2. Plasticidad neuronal y trastornos psiquiátricos.
 - 4.3.3. Excitotoxicidad.
 - 4.3.4. Ausencia de neurotransmisión.
 - 4.3.5. Demasiada neurotransmisión.
 - 4.3.6. Otros mecanismos de neurotransmisión anormal.
- 4.4. Resumen.

4.1. Los receptores y los enzimas como blancos de la acción de las enfermedades en el sistema nervioso central

El lector debería saber a estas alturas que los enzimas y los receptores hacen que las cosas sucedan. En el capítulo 2 ya se ha comentado que la manera más potente que se conoce de cambiar el funcionamiento de una neurona mediante un *fármaco* consiste en interactuar con uno de sus receptores clave o en inhibir a uno de sus principales enzimas. Sin embargo, ésta es sólo una de las perspectivas de la psicofarmacología, a saber, la de que los enzimas y los receptores son los lugares de acción de los *fármacos*. En este capítulo se desarrollará una segunda e igualmente importante perspectiva de la psicofarmacología, y en ella se expone el punto de vista de que los enzimas y los receptores también son los lugares de acción de las *enfermedades*.

Si los receptores y los enzimas son tan importantes para explicar las acciones de los fármacos sobre la neurotransmisión química, no debería resultar sorprendente que las enfermedades cerebrales, que desorganizan la neurotransmisión química, lo hagan alterando esos mismos enzimas y receptores. Se cree que la alteración del flujo normal de la neurotransmisión química que ambos producen es causa de anomalías conductuales o motoras expresadas por los pacientes que sufren trastornos psiquiátricos y neurológicos. Evidentemente, diferentes aspectos de la neurotransmisión están hipotéticamente alterados en diferentes trastornos cerebrales. Dada la vasta complejidad de la neurotransmisión química, hay, obviamente, un montón de posibles lugares en los que los receptores y/o enzimas pueden actuar de forma anómala.

La psicofarmacología es una ciencia que se dedica, en parte, a descubrir dónde se encuentran estas lesiones moleculares dentro del sistema nervioso, a fin de averiguar qué es lo que funciona mal en la neurotransmisión química. Conocer el problema molecular que conduce a una neurotransmisión anormal puede generar un procedimiento lógico para desarrollar una terapia farmacológica que la corrija, y de ese modo eliminar los síntomas psiquiátricos y neurológicos del trastorno cerebral. Aunque este concepto es difícil de aplicar a trastornos cerebrales específicos, primero se tratará en este capítulo de una manera amplia y general. Después, una vez que el lector se haya familiarizado con los conceptos generales aquí esbozados, estos mismos conceptos se aplicarán a trastornos psiquiátricos y neurológicos específicos en capítulos posteriores.

Este capítulo versará sobre cómo son abordadas las enfermedades del sistema nervioso central (SNC) por tres disciplinas: la neurociencia, la psiquiatría biológica y la psicofarmacología. Mostraremos entonces la forma en que estos tres enfoques pueden aplicarse para averiguar cómo los trastornos cerebrales modifican la neurotransmisión química. Se explicarán conceptos específicos como el de neurobiología molecular de los trastornos psiquiátricos, el de plasticidad neuronal y el de excitotoxicidad. El lector también aprenderá cómo los trastornos del SNC pueden estar relacionados con una ausencia de neurotransmisión, con demasiada neurotransmisión, con un desequilibrio entre los neurotransmisores o con una tasa incorrecta de neurotransmisión.

4.2. Las enfermedades en el sistema nervioso central: una crónica de tres disciplinas

4.2.1. NEUROCIENCIA

La neurociencia es el estudio del cerebro y del funcionamiento neuronal, frecuentemente haciendo énfasis en el funcionamiento cerebral normal en animales de experimentación más que en el hombre (tabla 4.1). Obviamente, uno tiene que entender primero el funcionamiento cerebral normal y la neurotransmisión química normal para tener alguna oportunidad de detectar —y, no digamos, de comprender— las anomalías neurobiológicas que causan los tras-

TABLA 4.1. Neurociencia

Definición restringida

El estudio del funcionamiento cerebral y neuronal

Aproximación

Estudios que usan animales experimentales

El uso de fármacos para explorar los mecanismos reguladores neurobiológicos y moleculares

Hallazgos relevantes para la psicofarmacología

Descubrimiento de los neurotransmisores y de sus enzimas y receptores

Los principios de la neurotransmisión

Regulación genética y molecular del funcionamiento neuronal

Regulación neurobiológica de las conductas animales

tornos psiquiátricos y neurológicos. Por ejemplo, las investigaciones neurobiológicas han conducido a la clarificación de ciertos principios de la neurotransmisión química; a la enumeración de neurotransmisores específicos; al descubrimiento de múltiples subtipos de un mismo receptor para cada neurotransmisor, al conocimiento de los enzimas que sintetizan y metabolizan a los neurotransmisores, y a los recientes descubrimientos de cómo la información genética controla todo este proceso. La disciplina de la neurobiología utiliza los fármacos como herramientas para interactuar selectivamente con enzimas y receptores —y con los sistemas del ADN y el ARN que controlan la síntesis de enzimas y receptores—, a fin de dilucidar sus funciones en el cerebro normal. Muchas de las enseñanzas derivadas de este enfoque se han comentado ya en los capítulos precedentes.

4.2.2. PSIQUIATRÍA BIOLÓGICA

La psiquiatría biológica, por otro lado, está orientada hacia el descubrimiento de anomalías en la biología cerebral asociadas con las causas o las consecuencias de los trastornos mentales (tabla 4.2). Esta disciplina emplea los resultados de las investigaciones neurobiológicas del funcionamiento normal cerebral como punto de partida para la búsqueda del sustrato del funcionamiento cerebral anormal en los trastornos psiquiátricos.

Los científicos vienen sospechando desde hace mucho que una anomalía en los enzimas o en los receptores cerebrales era la causa de las enfermedades mentales y han buscado una deficiencia de los enzimas o de los receptores que pudiera ser identificada como el origen de trastornos psiquiátricos específicos. Desafortunadamente, se ha progresado poco usando esta aproximación. En épocas más recientes, el centro del interés se ha desplazado a intentar descubrir una anomalía del ADN en los trastornos psiquiátricos hereditarios que condujera a anomalías en la síntesis de los productos génicos. A través de la

TABLA 4.2. *Psiquiatría biológica*

Definición restringida

El estudio de las anomalías de la neurobiología cerebral asociadas con las causas o con las consecuencias de las enfermedades mentales

Aproximación

Estudios que usan pacientes con trastornos psiquiátricos
 Seguir la orientación proporcionada por estudios psicofarmacológicos indicativos de que ciertos fármacos con mecanismos de acción conocidos sobre receptores o enzimas predeciblemente alteran los síntomas en un trastorno psiquiátrico específico
 Búsqueda de anomalías en receptores, enzimas, neurotransmisores, genes o productos génicos que correlacionan con el diagnóstico de una enfermedad mental concreta
 Mediciones bioquímicas en sangre, orina, líquido cefalorraquídeo, tejidos periféricos, tales como plaquetas o linfocitos, tejidos cerebrales *post mortem*, o de hormonas plasmáticas tras la secreción hormonal provocada por fármacos
 Mediciones de anomalías estructurales utilizando escáneres cerebrales con TC o IRM
 Mediciones de anomalías funcionales o fisiológicas usando TEP, EEG, potenciales evocados o magnetoencefalografía

Hallazgos relevantes para la psicofarmacología

Pocos hallazgos biológicos firmes que demuestren lesiones en trastornos psiquiátricos específicos
 Ejemplo: descubrimiento de cambios en los receptores y metabolitos de la serotonina, en la depresión, la esquizofrenia y la conducta suicida
 Búsqueda de las bases genéticas de enfermedades neurológicas y psiquiátricas específicas

comprensión de cómo los productos génicos anormales participan en el funcionamiento neuronal y en la neurotransmisión química se espera poder encontrar una base racional para revertir estas anomalías con terapias farmacológicas. Esto podría lograrse más fácilmente si los productos génicos anormales resultaran ser enzimas o receptores.

Las herramientas de la psiquiatría biológica son frecuentemente menos vistosas que las de la neurobiología básica, debido a que diversas consideraciones prácticas y éticas limitan la manera en que pueden estudiarse los pacientes y su SNC en comparación con las técnicas disponibles con los animales de laboratorio. Las herramientas disponibles para utilizar en seres humanos incluyen estudios *post mortem* de enzimas y receptores de tejidos cerebrales, y, en pacientes vivos, los estudios de tejidos periféricos de los que es ético tomar muestras, tales como las plaquetas sanguíneas o los linfocitos, cuyos enzimas y receptores pueden ser similares a los del cerebro. Los metabolitos de los neurotransmisores se pueden estudiar en el líquido cefalorraquídeo, en el plasma y en la orina.

Las tasas metabólicas y el flujo sanguíneo cerebral, que reflejan patrones de descarga neuronal —así como algunos receptores—, pueden visualizarse en pacientes vivos usando la tomografía por emisión de positrones (TEP). Los receptores de los neurotransmisores se pueden estudiar también indirectamen-

te usando sondas farmacológicas selectivas que hacen que se liberen hormonas a la sangre, las cuales pueden medirse, y reflejan, por tanto, la estimulación de los receptores cerebrales. Las anomalías estructurales cerebrales se pueden detectar usando tomografía computarizada (TC), e imágenes de resonancia magnética (IRM). Las anomalías funcionales en la actividad eléctrica cerebral se pueden detectar midiéndola por medio de electroencefalografía (EEG), potenciales evocados, o magnetoencefalografía. El material genético puede estudiarse recogiendo muestras de una amplia variedad de tejidos corporales, ya que todas las células —incluyendo las cerebrales— poseen el mismo ADN. La identificación de unas determinadas anomalías en el ADN de una célula cualquiera implica, por tanto, que la mismas anomalías existen en el ADN cerebral.

Los estudios de psiquiatría biológica están tan sólo empezando a clarificar las disfunciones neuronales asociadas con trastornos psiquiátricos y neurológicos específicos. Los hallazgos específicos en trastornos específicos se tratarán en los capítulos que siguen. En conjunto, sin embargo, se puede decir con toda modestia que aún se sabe demasiado poco como para que la psiquiatría biológica pueda confirmar la fisiopatología molecular de los trastornos del SNC.

Un buen ejemplo de un trastorno del SNC con base genética y molecular conocida es el modelo ejemplificado por la enfermedad de Tay-Sachs, de la que se sabe que el tipo particular de retraso mental que produce está causado por la deficiencia de un enzima específico, concretamente de la hexosaminidasa A. Desgraciadamente, ninguna deficiencia parecida en enzimas o receptores se ha encontrado todavía en ningún trastorno psiquiátrico. Tras la exploración de prácticamente todos los enzimas conocidos en todas las afecciones psiquiátricas conocidas, este frustrante resultado sólo se equilibra con los estudios de sustratos y de metabolitos de enzimas, que han fracasado igualmente a la hora de identificar entidades patológicas claras. Existen muchos indicios alentadores en tales estudios, pero actualmente entendemos mucho mejor la forma como los fármacos afectan a los enzimas y a los receptores que la forma en que lo hacen las enfermedades.

Una situación más prometedora la presentan ciertos trastornos neurológicos y musculares que incluyen algunas formas de la enfermedad de Alzheimer, la ataxia, la enfermedad de Huntington, la esclerosis lateral amiotrófica (enfermedad de Lou Gehrig) y la distrofia muscular, ya que en ellos existen precedentes bastante tempranos de estudios genéticos del ADN. Algunos investigadores han identificado genes anormales en estos trastornos, e incluso hay alguna información sobre cómo estos genes anormales dan lugar a los productos génicos anormales.

Se espera que el rápido ritmo de tales avances genere pronto objetivos racionales para nuevos fármacos, que, a su vez, puedan revertir las actividades moleculares anormales genéticamente producidas, y, por tanto, revertir también los síntomas clínicos de la alteración genética del sistema nervioso.

4.2.3. PSICOFARMACOLOGÍA

Como se ha mencionado previamente, la disciplina de la psicofarmacología no sólo está orientada hacia el descubrimiento de nuevos fármacos y hacia la comprensión de las acciones de los fármacos sobre el SNC, sino que también trata de comprender las enfermedades del SNC, alterándolas por medio de fármacos cuyas acciones se conocen (tabla 4.3). Es decir, si un fármaco con un mecanismo de acción bien conocido sobre un receptor o un enzima origina unos efectos reproducibles sobre los síntomas de un paciente con un trastorno cerebral, es probable que ese síntoma se halle también ligado al mismo receptor o al mismo enzima sobre el que el fármaco está incidiendo. Así pues, usar los fármacos como si fueran herramientas puede ayudar a averiguar cuáles son los receptores y enzimas que están relacionados con unos trastornos psiquiátricos y neurológicos determinados. Dado que en el momento actual las acciones de los fármacos se conocen mucho mejor que las acciones de las enfermedades, este uso de las herramientas farmacológicas ha demostrado ser por ahora el enfoque más productivo para comprender las enfermedades, sobre todo si lo comparamos con el enfoque de la psiquiatría biológica, que se cen-

TABLA 4.3. *Psicofarmacología**Definición restringida*

El uso de fármacos para tratar síntomas de enfermedades mentales
La ciencia del descubrimiento de fármacos que inciden en enzimas y receptores

Aproximación

Estudios en pacientes con trastornos psiquiátricos
Observaciones clínicas casuales
En investigaciones clínicas, el uso de fármacos con mecanismos de acción conocidos para provocar respuestas biológicas o conductuales que proporcionen pistas sobre dónde pueden existir anomalías del funcionamiento cerebral en trastornos psiquiátricos específicos
En el descubrimiento de fármacos, trabajo de inspiración teórica encaminado a incidir sobre los enzimas y receptores que hipotéticamente regulan los síntomas de un trastorno psiquiátrico

Resultados psicofarmacológicos

En investigaciones clínicas, la primera observación es, a menudo, un descubrimiento casual de la eficacia clínica y luego se descubre el mecanismo bioquímico de acción
En el descubrimiento de fármacos, primero se toman a enzimas y receptores específicos como objetivos de la acción de los fármacos; los experimentos iniciales usan la química para sintetizar fármacos; animales experimentales para probar las acciones bioquímicas, conductuales y tóxicas de los fármacos, y sujetos humanos, tanto voluntarios normales como pacientes, para probar la seguridad y eficacia de los fármacos
Descubrimiento y uso de antidepresivos, ansiolíticos, antipsicóticos y sustancias que mejoran las funciones cognitivas, así como de sustancias de abuso

tra en buscar receptores, enzimas o genes anormales. Realmente, la mayor parte de lo que se sabe se hipotetiza, o se teoriza sobre las anomalías neuroquímicas de los trastornos cerebrales procede de este enfoque de usar los fármacos como herramientas.

Por lo tanto, en general, el conocimiento contemporáneo de los trastornos del SNC —como se tratará para entidades específicas en próximos capítulos— de hecho está basado en gran medida en el conocimiento de cómo los fármacos actúan sobre los síntomas de las enfermedades, y, cuando se sabe cómo actúan los fármacos, se infiere la fisiopatología. Así pues, la fisiopatología más que demostrarse se infiere, pues todavía no conocemos la deficiencia primaria, —ya sea genética, enzimática, o de los receptores— en un trastorno psiquiátrico o neurológico dado.

Resulta, pues, que la disciplina de la psicofarmacología ha sido útil no sólo a la hora de generar empíricamente tratamientos efectivos para los trastornos del SNC, sino también a la hora de generar nuevas teorías e hipótesis sobre los trastornos psiquiátricos y neurológicos. Estas teorías orientan, de hecho, a la psiquiatría biológica para que se dirija hacia dónde tiene que buscar las pruebas de las anomalías de las enfermedades. Así pues, la psicofarmacología es bidireccional, en el sentido de que ciertos fármacos (aquellos que tienen un mecanismo de acción conocido y que también son efectivos en el tratamiento de un trastorno cerebral) ayudan a generar hipótesis sobre las causas de esos trastornos cerebrales. Asimismo, la psicofarmacología también es válida en aquellos casos en que los trastornos cerebrales tienen una fisiopatología conocida o sospechada, ya que en ellos se pueden diseñar racionalmente fármacos que actúen específicamente sobre el receptor o el enzima sospechoso, a fin de corregir la fisiopatología conocida o sospechada y así tratar el trastorno.

Para el desarrollo de nuevos fármacos sería conveniente proceder desde el conocimiento de la fisiopatología a la invención de nuevas terapéuticas, pero esto tiene que aguardar al esclarecimiento de tales fisiopatologías y, como aquí se señala, éstas todavía son, en gran medida, desconocidas. Virtualmente, todos los fármacos que hasta la fecha se han revelado como útiles en psicofarmacología se descubrieron accidentalmente (por suerte), o empíricamente, esto es, explorando los mecanismos de la enfermedad con un fármaco de acción conocida, pero sin una prueba previa de que tales acciones serían necesariamente terapéuticas. Es de esperar que la otra ruta hacia el descubrimiento de fármacos vaya siendo progresivamente practicable a medida que se aclaren, en los próximos años, las causas moleculares de tales trastornos.

4.3. Cómo modifican las enfermedades la neurotransmisión sináptica

A pesar de la frustrante falta de conocimientos sobre los mecanismos fisiopatológicos específicos de varios trastornos psiquiátricos se ha progresado mucho en nuestra manera de concebir los mecanismos mediante los cuales las enferme-

dades pueden modificar la neurotransmisión sináptica. En este apartado se comentan varios conceptos generales relacionados con la idea de que los trastornos psiquiátricos están asociados a modificaciones en la neurotransmisión sináptica.

4.3.1. NEUROBIOLOGÍA MOLECULAR Y TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS

Una formulación moderna de los trastornos psiquiátricos implica la integración de al menos cuatro elementos clave: 1) vulnerabilidad genética a la expresión de la enfermedad; 2) estresores procedentes de acontecimientos vitales que le pasan al individuo (tales como divorcio, problemas financieros, etc.); 3) la personalidad, las habilidades de afrontamiento y el apoyo social que los demás les prestan; y 4) otras influencias ambientales, que inciden sobre el individuo y su genoma, y que incluyen virus, toxinas y enfermedades diversas.

El primer elemento de este grupo —la herencia de un gen anormal, que da lugar a la síntesis de un producto génico ausente o anormal, causando a su vez la expresión de patología manifiesta— se considera clásicamente como un factor único en muchas enfermedades médicas (fig. 4.1). Este mecanismo genético unidimensional de la enfermedad no se ha establecido todavía bien en el caso de los trastornos psiquiátricos. Determinados trastornos psiquiátricos, como la enfermedad de Huntington, parece que encajan bien en este modelo,

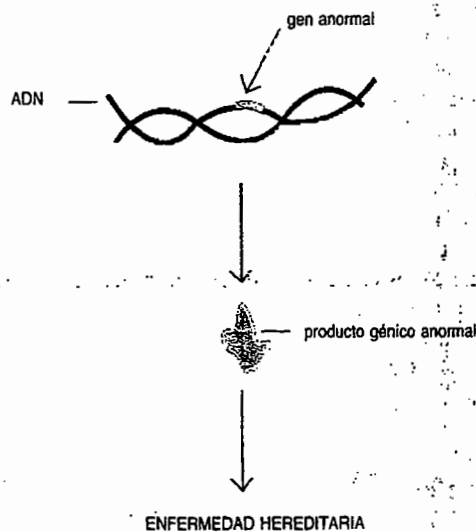


FIG. 4.1. Esta figura representa la imagen clásica de una enfermedad hereditaria. En este caso, el gen anormal expresa algún tipo de producto génico anormal. Las consecuencias de la producción de este producto génico deficiente consisten en que el funcionamiento celular se ve comprometido, dando como resultado la enfermedad hereditaria.

pero no parece que ocurra lo mismo en la amplia mayoría de los trastornos psiquiátricos.

Una buena explicación de la fisiopatología y de las bases genéticas de muchos trastornos psiquiátricos puede que sea la de la llamada «hipótesis de los dos impactos». Esta hipótesis postula que, para que un trastorno psiquiátrico se manifieste abiertamente, no sólo tiene que sufrirse el primer «impacto», es decir, una vulnerabilidad genética, sino que también se tiene que recibir un segundo «impacto» ambiental de algún tipo (véanse figs. 4.2-4.7). Así, la incidencia de trastornos psiquiátricos es mayor en los familiares de primer grado de pacientes que presentan una gran variedad de trastornos psiquiátricos, pero no hasta el punto de que sea posible predecir qué individuos concretos desarrollarán, o no, eventualmente, un trastorno psiquiátrico determinado. Esto ha dado origen a la idea de que uno puede heredar no tanto el trastorno mental como la vulnerabilidad al trastorno mental (el primer impacto). La probabilidad de manifestar realmente esta vulnerabilidad depende, aparentemente, de otros muchos factores (los segundos impactos). Algunos trastornos mentales, tales como la esquizofrenia o la enfermedad bipolar, pueden tener una probabilidad más alta de expresarse en individuos vulnerables, comparados con otros trastornos como la depresión, la ansiedad o el trastorno obsesivo compulsivo, que pueden permanecer latentes con más frecuencia en el individuo vulnerable (fig. 4.2). Así pues, la dotación genética le proporciona a un individuo el riesgo de padecer un determinado trastorno, y ciertos trastornos pueden ser más propensos a manifestarse que otros, pero la vulnerabilidad por sí sola no es suficiente para que una enfermedad psiquiátrica se manifieste abiertamente.

Lo que determina si un trastorno permanece sólo como una posibilidad latente o si se plasma en una patología psiquiátrica manifiesta podría ser la interacción de un determinado genoma con el ambiente. Se hipotetiza que varias interacciones ambientales afectan a la expresión de la información presente en el genoma. Éstas incluyen *experiencias vitales tempranas*, que son la causa de que una persona desarrolle unos patrones aprendidos de afrontamiento que, juntos, conforman su personalidad, o, en algunos casos, su trastorno de personalidad (figs. 4.3 y 4.4). Finalmente, el ambiente también ejerce unas influencias bioquímicas sobre el genoma, tales como la exposición a virus, toxinas o enfermedades (fig. 4.4).

Los rasgos de personalidad (como la impulsividad o la timidez) (fig. 4.3) pueden estar genéticamente influidos o ambientalmente determinados por experiencias tempranas del desarrollo infantil. Los rasgos de personalidad (fig. 4.3) generan habilidades de afrontamiento que pueden, bien mitigar, o bien exacerbar el impacto de acontecimientos de la vida adulta sobre el genoma de un determinado individuo (fig. 4.3). La habilidad de un individuo para amortiguar el estrés, o incluso crecer y prosperar, a pesar de hallarse expuesto a estresores, en lugar de enfermar con un trastorno mental, podría ser el resultado de qué tipo de acontecimientos vitales concretos suceden y de cuánta capacidad de afrontamiento y cuánto apoyo social existen antes de que dichos aconteci-

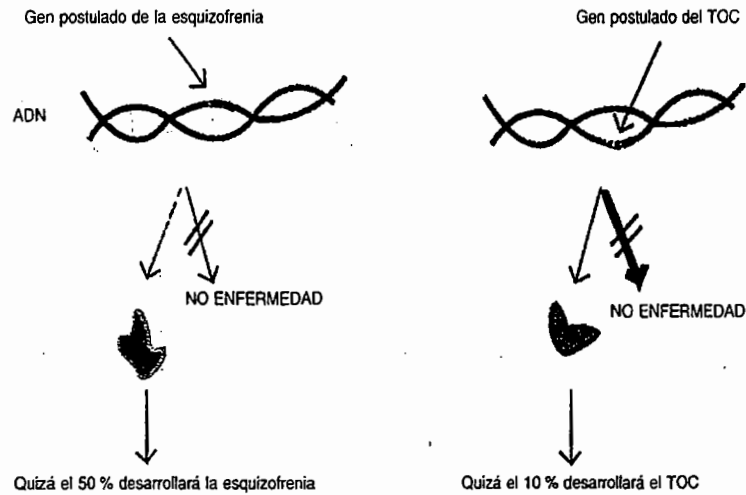


FIG. 4.2. Aquí se representan las observaciones más comunes de cómo se heredan los trastornos psiquiátricos. Se postula un gen anormal que fabrica sólo a veces un producto genético anormal, de manera que sólo algunos de los portadores de genes anormales desarrollan la enfermedad psiquiátrica que yace latente en sus genes. A la izquierda se muestra un trastorno donde hay una carga genética muy alta, lo que significa que muchos de los que tienen el gen anormal terminan teniendo la enfermedad contenida en ese gen. Específicamente, un gen postulado para la esquizofrenia dará lugar a la enfermedad probablemente hasta en el 50 % de aquellos que tienen el gen. El 50 % restante tienen el gen postulado de la esquizofrenia, pero no desarrollarán la esquizofrenia. A la derecha se muestra un trastorno donde hay una carga genética relativamente baja, lo que significa que sólo una fracción de los que tienen el gen anormal terminan teniendo la enfermedad contenida en ese gen. Específicamente, éste puede ser el caso de una variedad de trastornos, tales como el trastorno obsesivo compulsivo (TOC), el trastorno de pánico, la fobia social y la depresión. En tales casos, el gen anormal postulado para la afección (por ejemplo, el TOC) dará lugar a la enfermedad en quizá sólo el 10 % de aquellos que tienen el gen. El 90 % restante tienen el gen anormal postulado, pero no desarrollarán la enfermedad psiquiátrica.

mientos incidan sobre el genoma. Asimismo, el que el genoma sea fuerte o vulnerable, y la propia vulnerabilidad del individuo pueden explicar por qué algunas personas desarrollan depresión; otras, trastorno obsesivo compulsivo, y otras no desarrollan ningún trastorno, a pesar de que poseen unas experiencias vitales y unas personalidades similares.

La naturaleza del riesgo genético puede ser, pues, muy distinta para diferentes trastornos psiquiátricos. Con materiales genéticos comparables y con personalidades/habilidades de afrontamiento comparables, puede que sea la intensidad de los estresores psicosociales del ambiente lo que determine la frecuencia con la que un individuo vulnerable desarrolla una enfermedad mental. De acuerdo con este modelo, los trastornos más biológicamente determinados con los genomas más vulnerables requerirían sólo estresores mínimos para de-

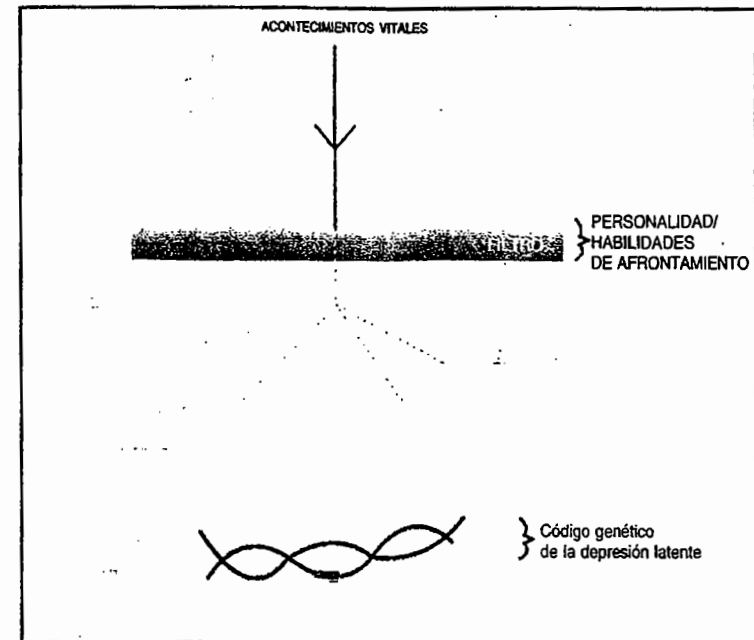


FIG. 4.3. Esta figura demuestra cómo los acontecimientos vitales procedentes del ambiente ponen a prueba a los genes postulados en una enfermedad psiquiátrica (en este caso, un gen postulado capaz de desencadenar la depresión). Los acontecimientos vitales, a veces llamados estresores, desafían al organismo y esto se manifiesta como una demanda biológica sobre el genoma del individuo. Tales estresores son modificados por el individuo y procesados de manera que la naturaleza de la demanda biológica puede modificarse de un modo similar. Es decir, alguien que ha desarrollado una personalidad adaptativa con buenas habilidades de afrontamiento y buen apoyo social puede ser capaz de mitigar, amortiguar o reducir la demanda biológica sobre su código genético para la depresión latente. Por otro lado, alguien que ha desarrollado una personalidad anormal con pobres habilidades de afrontamiento puede, de hecho, empeorar, acelerar o incluso reforzar los estresores psicosociales potencialmente dañinos para su genoma. Así, la personalidad y las habilidades de afrontamiento constituyen, o bien un filtro, o bien un cristal de aumento a través del cual los estresores sociales pasan en su viaje de puesta a prueba y de reto al genoma, en donde un trastorno psiquiátrico potencial puede estar, o no, esperando una oportunidad para expresarse.

sarrollar la enfermedad mental (por ejemplo, la esquizofrenia en la fig. 4.5). Por otro lado, un trastorno menos vulnerable, como la depresión, puede requerir teóricamente estresores moderados para llegar a manifestarse (fig. 4.5). Finalmente, algunos estresores podrían ser tan severos (por ejemplo, en casos de violación, guerras, o el ser testigo de atrocidades) que incluso un genoma fuerte normal podría quebrantarse, y llegar hasta la enfermedad mental (por ejemplo, el trastorno de estrés posttraumático [TEPT] en la fig. 4.5).

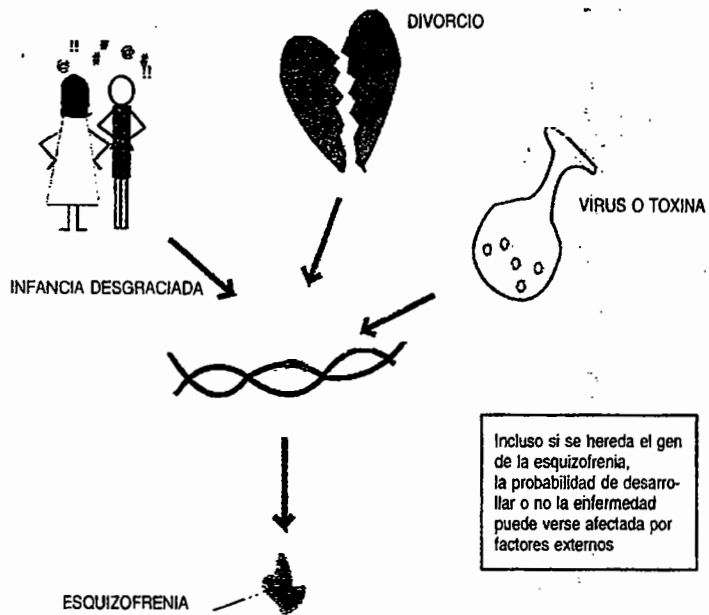


FIG. 4.4. Esta figura representa la hipótesis de los «dos impactos» para las enfermedades psiquiátricas con un componente genético. En esta hipótesis, heredar un gen anormal (el primer «impacto», que se muestra como un gen rojo sobre el filamento negro de ADN) no es suficiente para manifestar un trastorno psiquiátrico. Uno debe sufrir también un segundo «impacto» certero desde el ambiente, es decir, tiene que pasar por acontecimientos vitales, como una infancia desgraciada o un divorcio, o agresiones ambientales tales como un virus o una toxina. Así pues, las personas que sólo sufren un impacto no desarrollan el trastorno psiquiátrico, aun teniendo el gen idéntico a las que sí lo desarrollan. Lo que distingue a aquellos que definitivamente desarrollan una enfermedad de los que no lo hacen es que el individuo de riesgo y vulnerable a la enfermedad (por ejemplo, el gen rojo para la esquizofrenia) sea expuesto también a un segundo y certero impacto (mostrado como las flechas que inciden sobre el gen); este segundo impacto es necesario para estimular al gen anormal a fabricar su producto genético anormal, y con lo que se causará la enfermedad en ese individuo (mostrada aquí como esquizofrenia).

4.3.2. PLASTICIDAD NEURONAL Y TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS

La sinapsis es un área del cerebro dinámica y constantemente cambiante. Las sinapsis se establecen y se mantienen, y en algunos casos pueden ser eliminadas. Muchos factores influyen sobre estos procesos de adición, mantenimiento y eliminación de sinapsis. Dado que la sinapsis es el sustrato de la neurotransmisión química, el transporte de información en el cerebro depende, de manera vital, de estos procesos de ramificación, poda, crecimiento o muerte de los axones y de las dendritas neuronales (véase el cap. 1 y las figs. 1.11, 1.12 y 1.13). Si en el desarrollo se interrumpe pronto este proceso, puede suceder

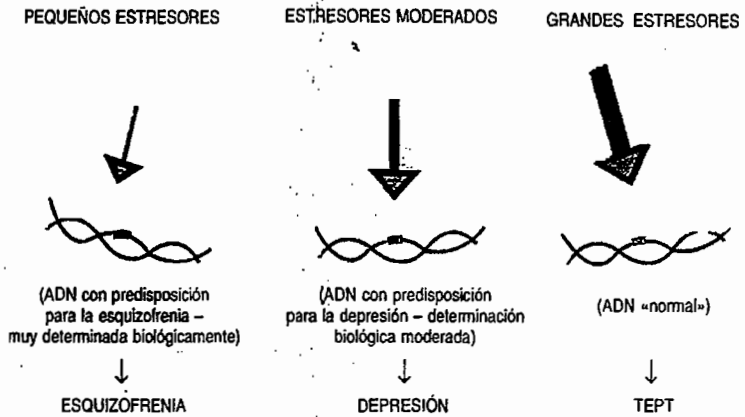


FIG. 4.5. Algunos trastornos tienen una predisposición relativamente alta para manifestarse en un individuo vulnerable, mientras que otros tienen una predisposición relativamente baja, como se ha mostrado en la figura 4.2. De manera que sólo hacen falta estresores relativamente pequeños o corrientes para activar el gen de la esquizofrenia en individuos vulnerables hasta producir una enfermedad (panel izquierdo). Por otro lado, dado que hay menos individuos con el potencial genético postulado para la depresión (o la enfermedad maniaco depresiva) que manifiestan este trastorno, se requieren estresores al menos moderados o inusuales para activar el gen del trastorno maniaco depresivo y producir la enfermedad (panel central). Finalmente, incluso aquellos con un ADN «normal», sin ninguna predisposición conocida para ningún trastorno psiquiátrico concreto, pueden descompensarse ante estresores fuertes y abrumadores, tales como la violación, la guerra o los desastres naturales, y ocasionar un quebranto del funcionamiento celular por claudicación del ADN «normal», produciendo así otros trastornos psiquiátricos (panel derecho). Este último mecanismo es una hipótesis para el mecanismo del trastorno de estrés posttraumático (TEPT), por ejemplo.

que el cerebro no alcance su potencial completo, como sucede en el retraso mental y como se especula actualmente que pasa en la esquizofrenia (fig. 4.6). Si se interrumpe en momentos tardíos de la vida, el cerebro puede experimentar un retroceso en el potencial alcanzado, como sucede en las diversas demencias (fig. 4.6).

Los tratamientos con fármacos por sí mismos pueden no sólo modificar de manera aguda la neurotransmisión, sino que también podrían interactuar potencialmente con la plasticidad sináptica. Controlar de manera efectiva la neuroquímica de la plasticidad cerebral es una meta importante en varias áreas del desarrollo de nuevos fármacos. Por ejemplo, determinados factores de crecimiento pueden provocar que en la neurona broten nuevas ramas axonales o dendríticas y que se establezcan nuevas conexiones sinápticas (véanse cap. 1 y fig. 1.12).

Otros factores pueden estar implicados en el proceso opuesto de poda natural de las ramas, de destrucción y de renovación de las arborizaciones inútiles o desusadas. Si una enfermedad pone a tales procesos de poda fuera de

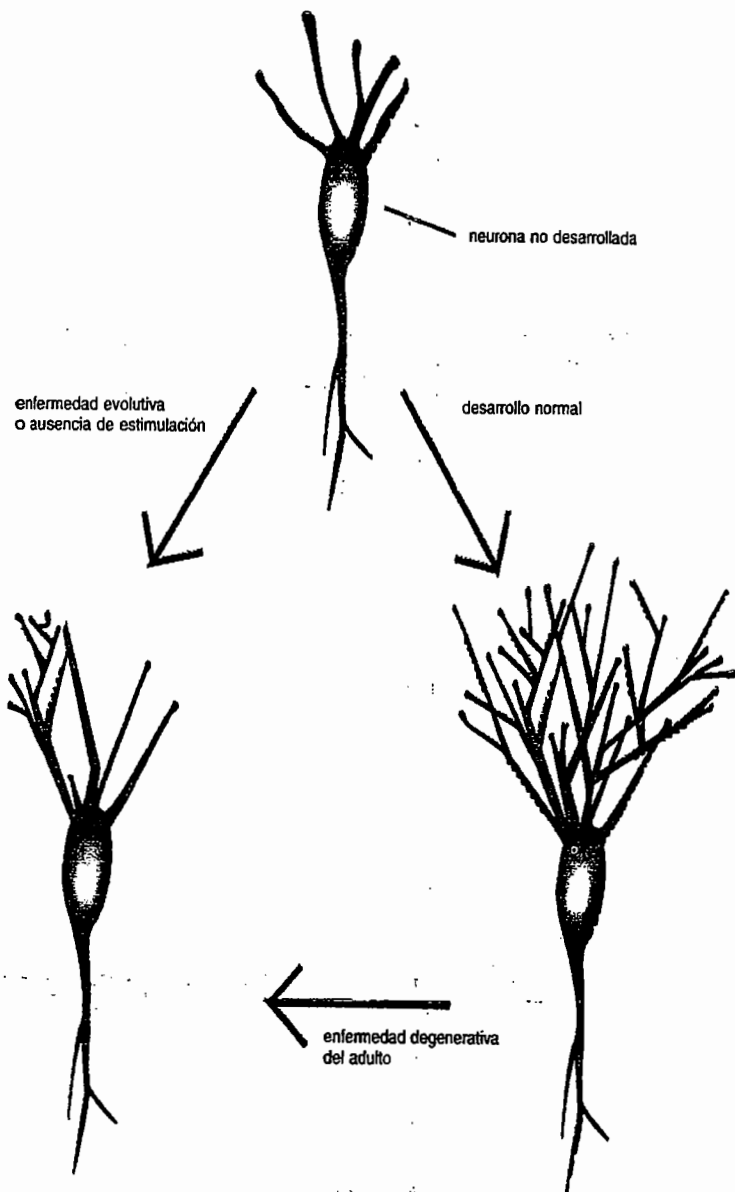


FIG. 4.6. Una neurona no desarrollada puede no llegar a desarrollarse adecuadamente, bien por la acción de una *enfermedad evolutiva* de cualquier tipo, bien por la *ausencia de estimulación neuronal o ambiental apropiadas* para su correcto desarrollo (flecha de la izquierda). En otros casos, la neurona no desarrollada se desarrolla normalmente (la flecha de la derecha muestra el desarrollo normal), pero sólo para perder estas ganancias cuando la ataca una *enfermedad degenerativa con inicio en la edad adulta* (flecha inferior).

control, puede estar implicada en la degeneración permanente de determinadas neuronas (fig. 4.7). Tal enfermedad podría estar causada por un mecanismo programado genéticamente, que se descontrola y que eventualmente poda las neuronas hasta la muerte. Esto puede estar originado también por la ingestión de toxinas o de sustancias tóxicas de abuso.

El papel de la plasticidad en la acción de los fármacos o de las enfermedades sobre la neurotransmisión en el SNC está sólo empezando a ser explorado. No hay todavía fármacos disponibles que puedan poner en marcha y dirigir los procesos de plasticidad. Teóricamente, debería llegar a ser posible es-

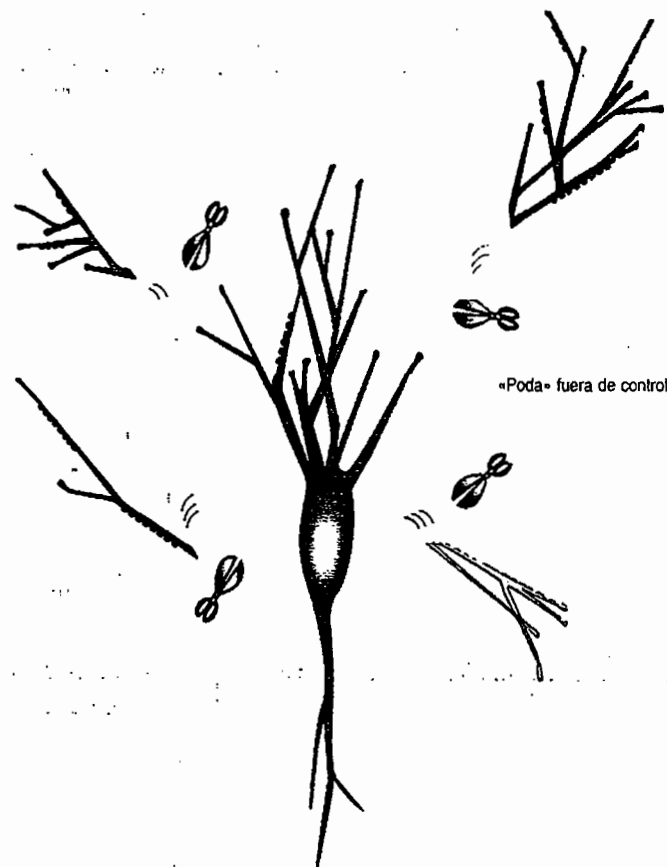


FIG. 4.7. Las neuronas parecen tener un mecanismo de mantenimiento normal de su árbol dendrítico mediante el que son capaces de podar o deshacerse de dendritas y sinapsis viejas, inútiles o no utilizadas (mecanismo normal mostrado en la fig. 1.13). Un posible mecanismo para algunas enfermedades degenerativas es el de que este mecanismo de «poda» —por otro lado normal— puede descontrolarse, volviendo eventualmente inútil a la neurona o incluso matándola, «podándola a muerte».

tablecer nuevas ramas neuronales y sinapsis, o reestablecer las preexistentes. Tales posibles modificaciones de enfermedades nerviosas degenerativas se están intentando de dos maneras diferentes: a) mediante la búsqueda de genes anormales o de productos génicos anormales que estén mediando la destrucción de las neuronas. Una vez identificados, debería ser teóricamente posible parar la producción o bloquear la acción de productos génicos no deseados, o bien iniciar la producción o proporcionar un sustituto para los productos génicos deseados pero ausentes, dependiendo de la necesidad específica en cada enfermedad concreta; b) se está investigando el trasplante de neuronas como una manera de sustituir las neuronas degeneradas por neuronas nuevas. Esto no supone un trasplante de cerebro entero al estilo Frankenstein, sino más bien una introducción selectiva de nervios específicos y altamente especializados, que produzcan sustancias químicas y neurotransmisores especializados, capaces de compensar y reemplazar las funciones de las neuronas degeneradas y destruidas que causaron inicialmente la enfermedad. Esto está ocurriendo ya en la enfermedad de Parkinson, donde se han trasplantado con éxito neuronas que producen dopamina a cerebros de animales y de pacientes con esa afección. El uso experimental de neuronas colinérgicas para el tratamiento de modelos experimentales de la enfermedad de Alzheimer resulta prometedor.

4.3.3. EXCITOIXICIDAD

Una hipótesis actual para la muerte celular neuronal es la de la excitotoxicidad. En este punto, un aminoácido excitatorio, como el glutamato, no actúa en la cantidad normal que produce la excitación característica de la neurotransmisión excitatoria (fig. 4.8), sino que sobreexcita a la célula (fig. 4.9), haciendo que entre demasiado calcio a través de los canales iónicos, y eventualmente envenenando y matando a la neurona (fig. 4.10). Si la sobreexcitación estuviera causada por un mal funcionamiento del propio glutamato, sería como si un asesino endógeno estuviera destruyendo las neuronas. Se ha especulado sobre que esto ocurriría en determinados trastornos degenerativos hereditarios, como la enfermedad de Huntington, y que también podría ocurrir en determinados trastornos que liberan demasiado glutamato, tales como la isquemia y la apoplejía. Además, otros trastornos podrían estar relacionados con la excitotoxicidad de asesinos exógenos recogidos del ambiente. Esto ha sido demostrado para la toxina MPTP, que da lugar a una forma de la enfermedad de Parkinson, y se especula con que sea el caso de la propia enfermedad idiopática de Parkinson, como quizá también el de la esclerosis lateral amiotrófica, el de la enfermedad de Alzheimer o el de otros trastornos con muerte celular neuronal.

El descubrimiento de antagonistas para la excitotoxicidad, como, por ejemplo, los antagonistas del glutamato, puede presagiar la posibilidad de desarrollar terapias con nuevos fármacos para los trastornos neurodegenerativos y para otros procesos patológicos relacionados con la plasticidad y la disfunción neuroevolutiva.

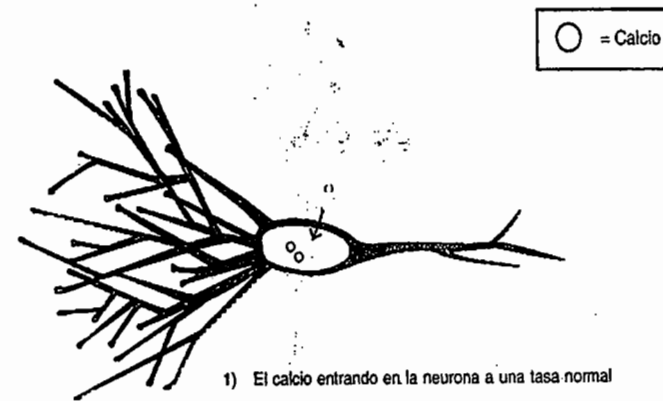


FIG. 4.8. El calcio es un regulador clave de la excitabilidad neuronal y está constantemente entrando y saliendo de las neuronas a través de canales iónicos de diversos tipos que dirigen las funciones habituales de la neurona. Cuando esto ocurre a una *tasa normal* se modifica la excitabilidad neuronal, pero sin dañar a la neurona (véanse, sin embargo, figs. 4.9 y 4.10).

4.3.4. AUSENCIA DE NEUROTRANSMISIÓN

Hay infinidad de mecanismos conocidos o sospechados mediante los que las enfermedades pueden modificar la neurotransmisión química. Éstos pueden ir desde la ausencia de neurotransmisión, como es el caso de una neurona degenerada y ausente, hasta un exceso de neurotransmisión por un mal funcionamiento de la sinapsis. Una de las consecuencias clave de la pér-

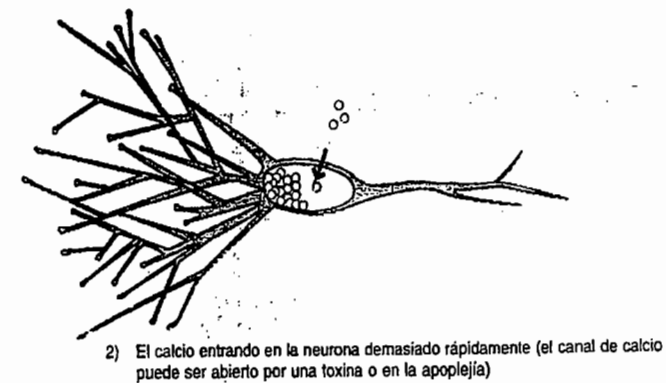
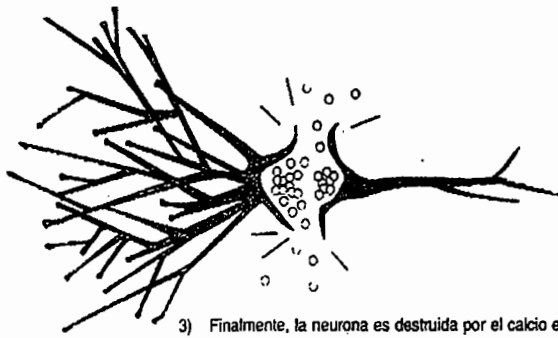


FIG. 4.9. El calcio puede también precipitarse dentro de las células demasiado rápidamente si sus canales iónicos se abren demasiado, tal como se postula que ocurre con ciertas toxinas, en la apoplejía o por afecciones neurodegenerativas (véase fig. 4.10).



3) Finalmente, la neurona es destruida por el calcio en exceso

FIG. 4.10. Si entra demasiado calcio en la neurona, sobrecargando aliviaderos y tampones, puede destruirla y ocasionar su degeneración y su muerte. Este mecanismo de excitación excesiva se llama *excitotoxicidad* y es una hipótesis actual importante para varios trastornos neurológicos y psiquiátricos. Esta idea postula que en tales enfermedades las neuronas son literalmente «excitadas hasta la muerte».

La pérdida de neuronas en trastornos neurodegenerativos, como la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington, la esclerosis lateral amiotrófica (la enfermedad de Lou Gehrig) y la enfermedad de Alzheimer, es el hecho de que, tras la pérdida neuronal, no se produce neurotransmisión (figs. 4.11 y 4.12). Éste es un mecanismo conceptualmente sencillo de acción patógena con profundas consecuencias. Éste es también, al menos en parte, el mecanismo de otros trastornos, como la apoplejía, la esclerosis múltiple, y, virtualmente, de cualquier trastorno en el que las neuronas se dañen de manera irreversible.

Uno de los intentos más tempranos para compensar la desaparición de neuronas y la consiguiente pérdida de neurotransmisión (figs. 4.11 y 4.12) fue el de, simplemente, reemplazar el neurotransmisor (fig. 4.13). Realmente, esto puede suceder en algunos casos, como la enfermedad de Parkinson, donde la pérdida del neurotransmisor dopamina puede ser reemplazada. Sin embargo, incluso en este ejemplo conceptualmente tan sencillo, la sustitución terapéutica no es, de hecho, tan simple, ya que la dopamina administrada por vía oral o intravenosa no puede entrar en el cerebro. El precursor L-dopa puede entrar en el cerebro y ser convertido en dopamina. Sin embargo, incluso este precursor necesita ayuda en la práctica, pues se tiene que coadministrar un inhibidor de la destrucción de L-dopa para que ésta funcione de manera óptima.

Ya hemos comentado la posibilidad de utilizar fármacos para imitar a los factores de crecimiento neural en su detención del proceso neurodegenerativo (figs. 4.14 y 4.15) y de utilizar trasplantes para sustituir a las neuronas destruidas (fig. 4.16).

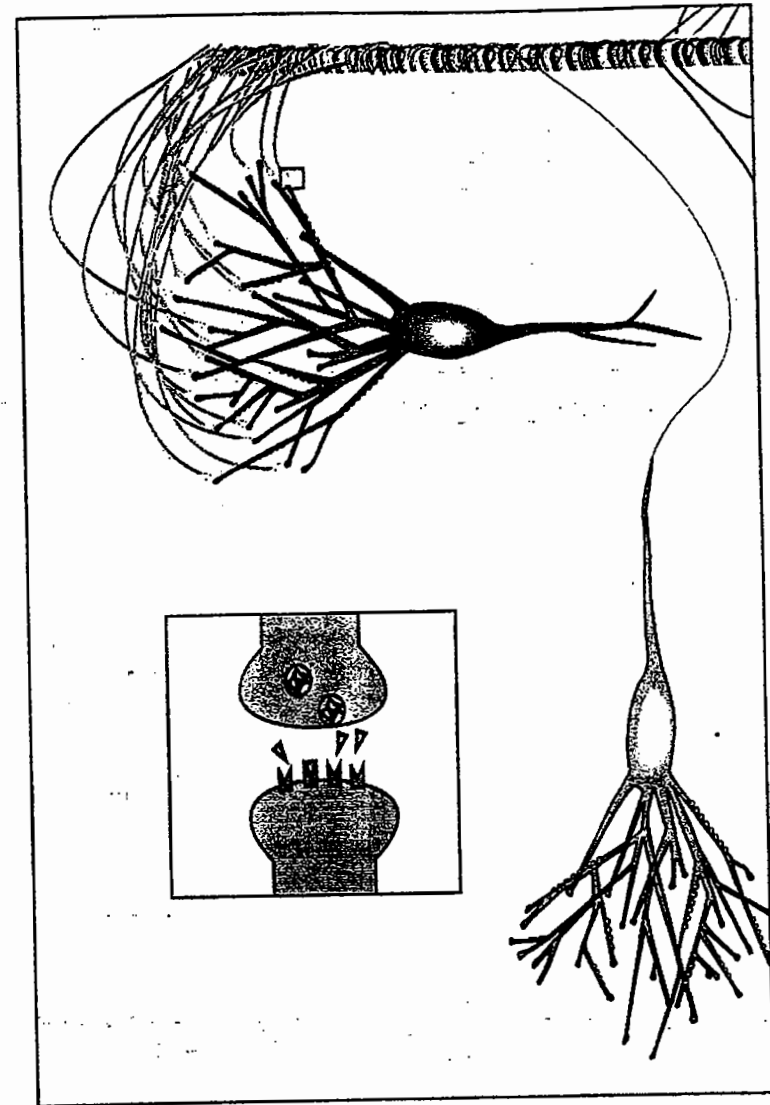


FIG. 4.11. Aquí se muestra la comunicación normal entre dos neuronas, con la sinapsis entre las neuronas roja y azul ampliada. La neurotransmisión normal de la neurona roja a la azul está siendo mediada aquí por la unión del neurotransmisor a los receptores postsinápticos, a través del mecanismo usual de neurotransmisión sináptica (véase, sin embargo, figs. 4.12-4.21).

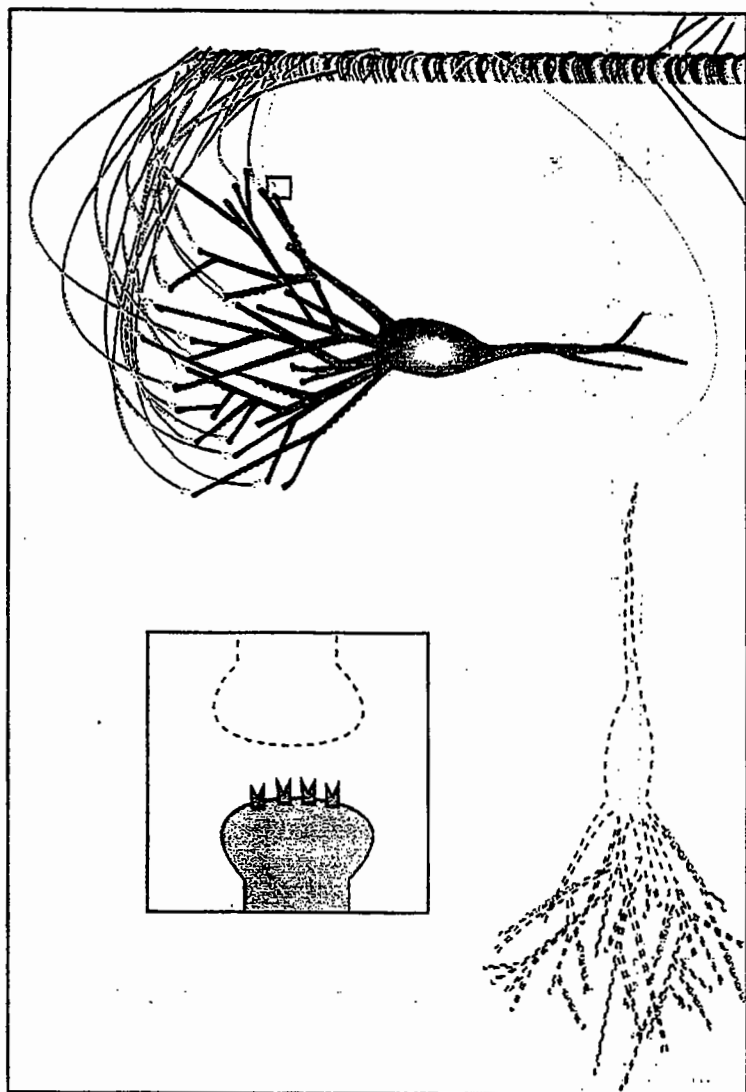


FIG. 4.12. Esta figura ilustra lo que pasa en una enfermedad conceptualmente simple en la que una *neurona muere*, dejando tras de sí una *ausencia de neurotransmisión*. La pérdida de la neurona roja significa que la neurotransmisión en el antiguo lugar de contacto entre las neuronas roja y azul *ahora se ha perdido* (véanse, sin embargo, figs. 4.13-4.16).

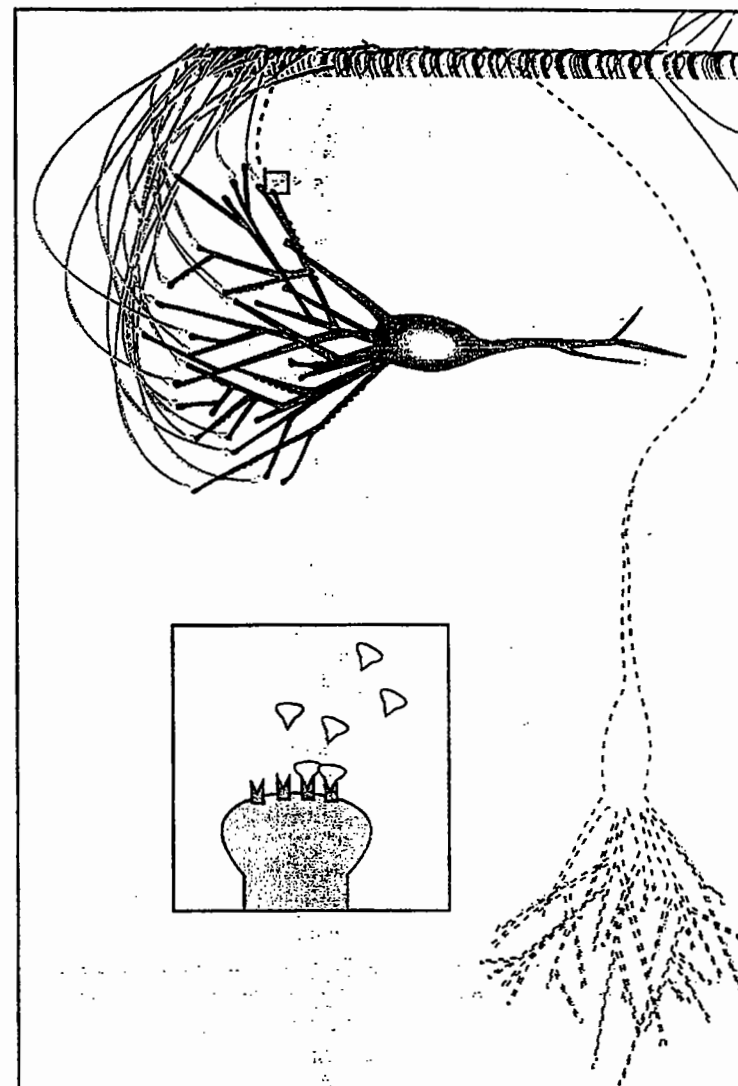


FIG. 4.13. Uno de los remedios farmacológicos más simples para *reemplazar la función de la neurotransmisión de una neurona degenerada* es sustituir el neurotransmisor con un fármaco que *mimetic*e al neurotransmisor de la antigua neurona. Esto se muestra aquí con el fármaco amarillo *reemplazando al neurotransmisor natural* que estaba presente cuando la neurona roja aún estaba activa y en funcionamiento, como en la fig. 4.11. Esta estrategia se usa, por ejemplo, cuando L-dopa es utilizada para sustituir la neurotransmisión perdida en la enfermedad de Parkinson, en la que las neuronas dopamínicas nigroestriatales degeneran y mueren.

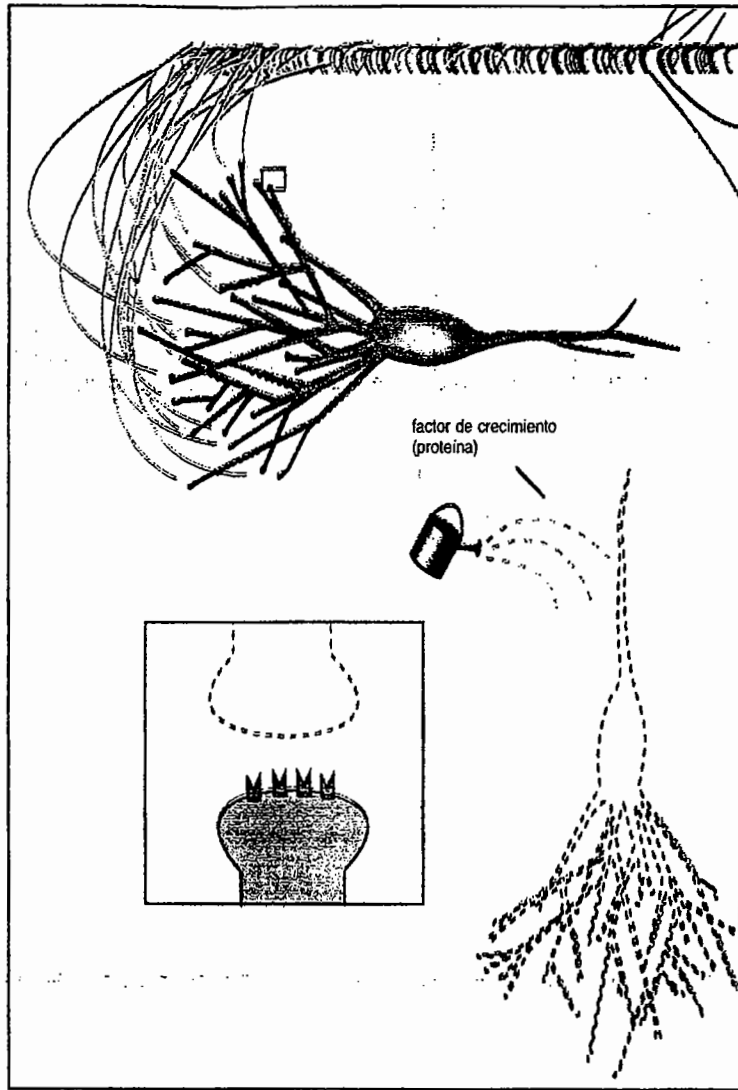


FIG. 4.14. Lo que aquí y en la fig. 4.15 se muestra es un mecanismo conceptualmente más complejo para compensar la pérdida de una neurona en degeneración. Aquí se ve una neurona roja enferma, pero aún no degenerada. Ya no cumple su función de permitir la neurotransmisión normal con la neurona azul (véase recuadro) y está a punto de morir. También se indica la aplicación de un factor de crecimiento a la neurona en degeneración. Esto se podría concebir, bien como un mecanismo natural de reparación que la neurona moribunda podría activar (véase fig. 1.12), o bien como un fármaco que mimetizaría este proceso.

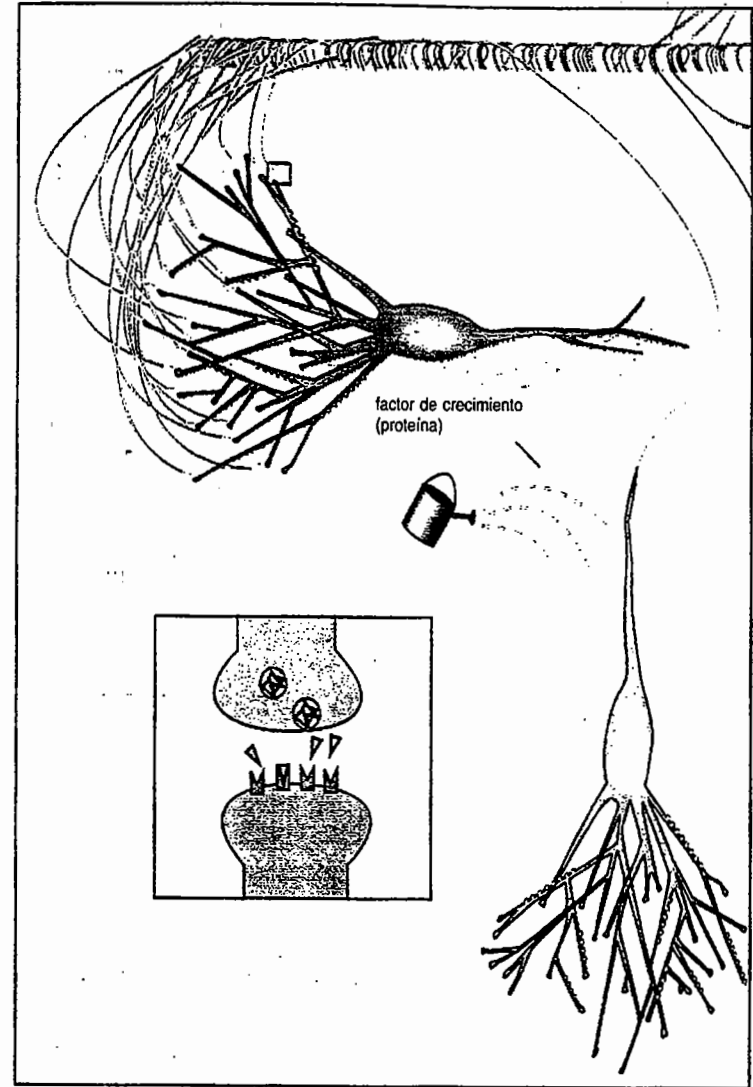


FIG. 4.15. Esta figura pone de manifiesto cómo una neurona en degeneración podría ser rescatada por un factor de crecimiento. En este caso, la neurona moribunda de la figura 4.14 es salvada por un factor de crecimiento, que restaura la función de neurotransmisión al reactivar las comunicaciones normales entre la neurona roja y la neurona azul (véase recuadro).

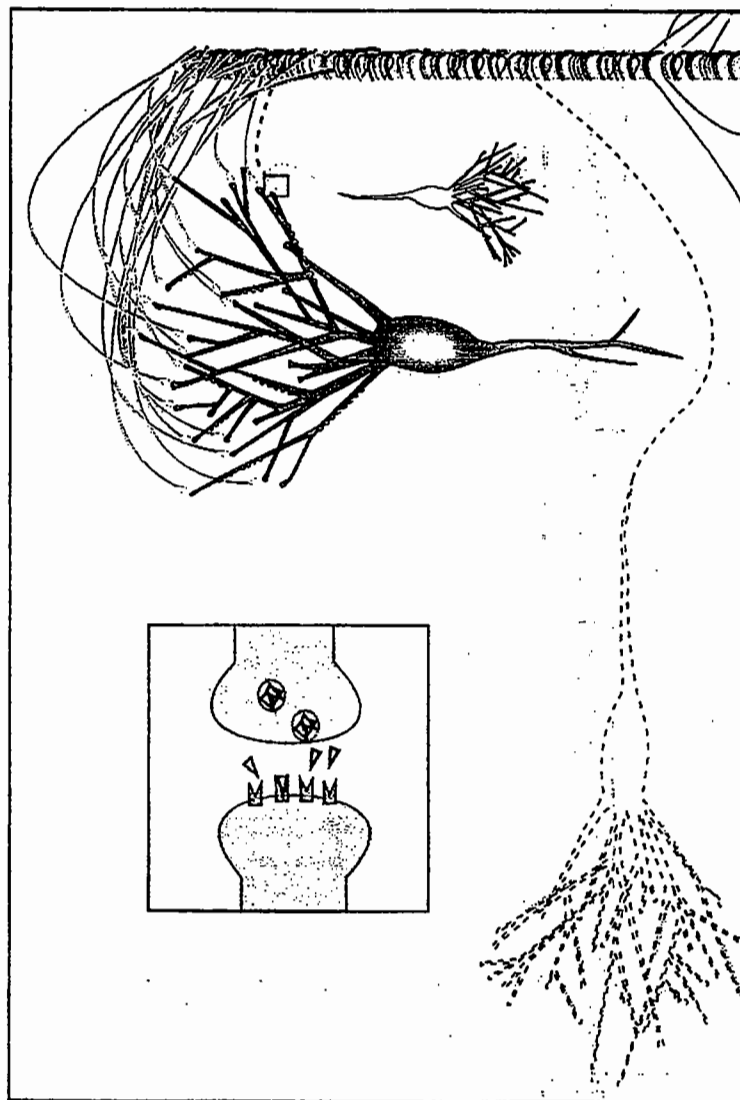


FIG. 4.16. El trasplante de una nueva neurona con técnicas neuroquirúrgicas es otro potencial mecanismo para reemplazar la función de una neurona degenerada. En este caso, la neurona trasplantada de color turquesa produce el mismo neurotransmisor que la neurona roja producía anteriormente (véase fig. 4.11), antes de la degeneración. La neurotransmisión sináptica se restaura cuando la neurona trasplantada incorpora la función perdida de la neurona degenerada (véase recuadro). Esto ya se ha llevado a cabo en algunos pacientes con enfermedad de Parkinson, en los que neuronas trasplantadas, procedentes de la sustancia negra de un feto, pueden mejorar con éxito la neurotransmisión funcional de neuronas con su sustancia negra degenerada.

4.3.5. DEMASIADA NEUROTRANSMISIÓN

Otro posible mecanismo patológico es un exceso de neurotransmisión (figs. 4.17-4.21). Ya hemos tratado un ejemplo extremo de esto cuando hablamos de la excitotoxicidad (figs. 4.9-4.10). Otros ejemplos de neurotransmisión excesiva son las enfermedades en las que la neurotransmisión se detiene justo antes de destruir realmente a la neurona, aunque la hace hiperactiva (fig. 4.18). Éste puede ser el caso de la epilepsia, de la psicosis y del pánico (fig. 4.19). En el caso de la epilepsia, las neuronas descargan cuando y donde no tendrían que hacerlo, lo que da lugar a convulsiones. No se sabe todavía por qué ocurre esto, pero hay una teoría de que está relacionado o con una deficiente neurotransmisión inhibitoria, o con una excesiva neurotransmisión excitatoria.

Posiblemente, las psicosis comparten algunos rasgos con los ataques convulsivos, en los que la transmisión excesiva de dopamina en las áreas mesolímbicas del cerebro puede provocar síntomas como delirios, alucinaciones y trastorno del pensamiento en diversos trastornos psiquiátricos.

El trastorno de pánico puede ser análogo a un ataque convulsivo en áreas del cerebro que controlan las emociones (tales como el giro parahipocampal), provocando síntomas clínicos caracterizados por una masiva descarga emocional de pánico, disnea, dolor torácico, mareo y sensación de muerte inminente o de volverse loco.

Así pues, trastornos como las psicosis, la epilepsia y el trastorno de pánico parecen tener un nivel excesivo de neurotransmisión que puede explicar su mecanismo de producción de síntomas agudos (figs. 4.18 y 4.19). Además, parece ser que estos trastornos se hacen más resistentes al tratamiento cuanto más tiempo persiste el trastorno y cuanto peor se controlan los síntomas, como si hubiera un mecanismo de destrucción subyacente que acompañase a los síntomas fuera de control (figs. 4.20 y 4.21). De manera que la neurotransmisión excesiva puede ser, en sí misma, la causa de una neurotransmisión deficiente. Dado que las convulsiones engendran convulsiones, el pánico engendra pánico, la psicosis engendra psicosis y la manía engendra manía, no parece que estos síntomas sean buenos para el cerebro. El psicofarmacólogo tiene que actuar para impedir los síntomas no sólo porque su control puede mantener a raya las influencias perjudiciales de la neurotransmisión excesiva sobre la conducta, sino porque, en última instancia, puede impedir la muerte de las neuronas que median estas mismas conductas (figs. 4.20 y 4.21). Si estos trastornos de excesiva neurotransmisión son análogos al «incendio» cerebral que se produce durante las crisis sintomáticas de las convulsiones, las psicosis, los ataques de pánico o la manía, los tratamientos pueden no sólo «apagar el fuego», sino también salvar los sustratos neuronales subyacentes que sirven de combustible a ese fuego.

4.3.6. OTROS MECANISMOS DE NEUROTRANSMISIÓN ANORMAL

Existen otros mecanismos que pueden ser conceptualizados. Éstos incluyen el *desequilibrio* entre dos neurotransmisores requeridos para regular un

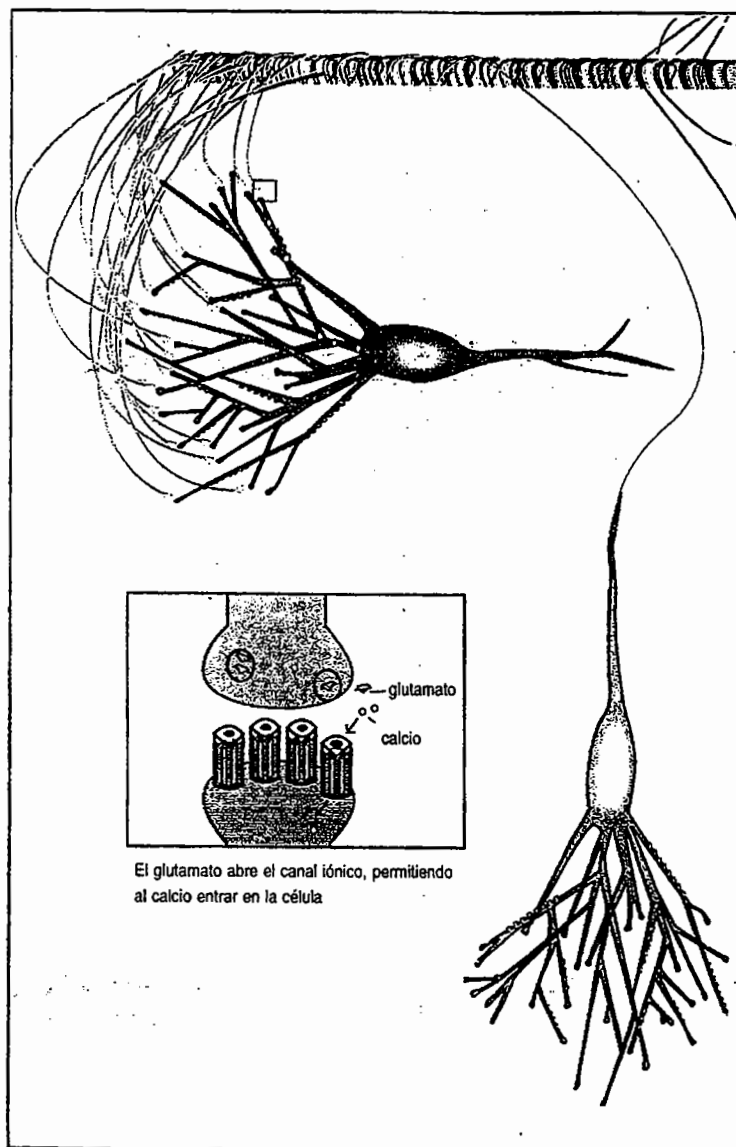


FIG. 4.17. Aquí se muestran los detalles del calcio entrando en una dendrita de la neurona azul cuando la neurona roja la excita con glutamato durante la *neurotransmisión excitatoria normal*. Esto se ha mostrado previamente de un modo más simple en la figura 4.8. El glutamato liberado desde la neurona roja viaja a través de la sinapsis, atraca en la ranura agonista del receptor, y, como un guardián iónico de la compuerta, abre el canal de calcio para permitir a éste entrar en la dendrita postsináptica de la neurona azul, facilitando una neurotransmisión excitatoria (véase recuadro).

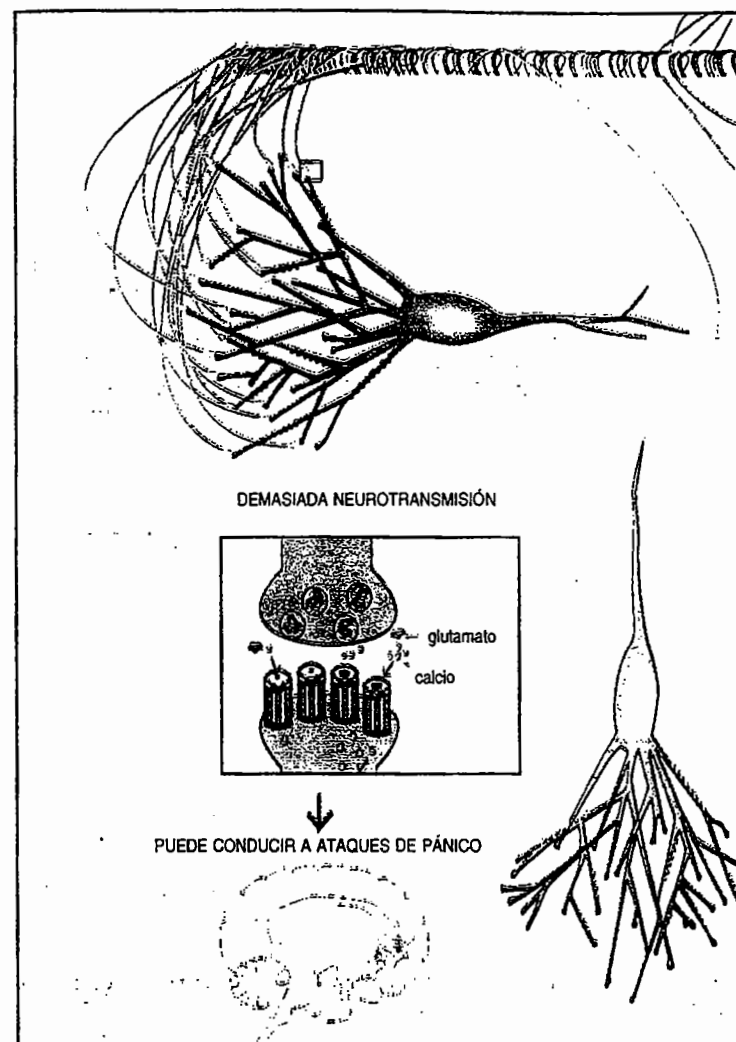


FIG. 4.18. Aquí se muestra qué puede pasar cuando la neurotransmisión excitatoria origina *demasiada neurotransmisión*. Esto puede ocurrir, probablemente, durante la producción de síntomas diversos mediados por el cerebro, incluyendo los *ataques de pánico*. Podría ocurrir también durante la manía, en los síntomas positivos de las psicosis, en las convulsiones y en otros síntomas de enfermedades mediadas por las neuronas. En este caso, la neurona roja liberará *demasiado glutamato*, lo que origina *demasiada excitación* de la dendrita de la neurona postsináptica azul. La liberación extra de glutamato da lugar a la ocupación adicional de los receptores de glutamato postsinápticos, a la apertura de más canales de calcio y a permitir que entre más calcio en la dendrita azul (véase recuadro). Aunque este grado de neurotransmisión excesiva pueda ir *asociado con síntomas psiquiátricos*, de hecho no daña a la neurona (véanse, sin embargo, figs. 4.20 y 4.21).

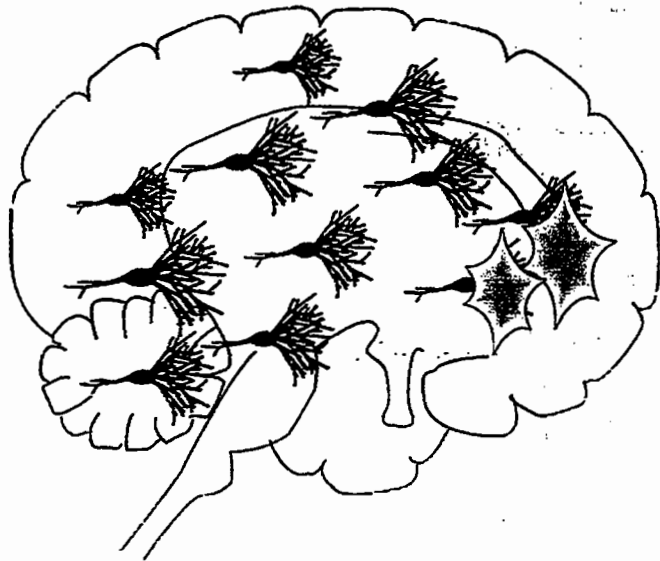


FIG. 4.19. Esta figura representa el concepto de una *tormenta eléctrica* en el cerebro, en la que se produce *sobreexcitación* y *demasiada neurotransmisión* durante la producción de síntomas psiquiátricos diversos, incluyendo los que ocurren durante un *ataque de pánico*. También puede ser un modelo de otros trastornos con síntomas conductuales exagerados, que implican demasiada neurotransmisión, y que incluyen la manía, los síntomas positivos de las psicosis y las convulsiones.

mismo proceso, que se ha identificado como el mecanismo de muchos de los trastornos del movimiento, en los que el equilibrio entre los dos neurotransmisores dopamina y acetilcolina no es normal. Otra posible aberración de la neurotransmisión es la de *tasa incorrecta* de neurotransmisión, que posiblemente llega a alterar funciones como el sueño o los biorritmos. También el *cableado neuronal incorrecto* del sistema nervioso anatómicamente concebido podría ser problemático. Esto puede ocurrir en trastornos neuroevolutivos en los que se establecen sinapsis de manera equivocada (quizá en el autismo, en el retraso mental o incluso en la esquizofrenia) (figs. 4.22 y 4.23). Nosotros ya hemos comentado cómo los trastornos degenerativos hacen que se pierdan neuronas y sinapsis, siendo el resultado neto de la pérdida de las sinapsis clave el que al final permanezca un sistema de cableado anormal.

4.4. Resumen

En resumen, este capítulo ha revisado cómo los enzimas y receptores son no sólo el blanco de las acciones de los fármacos, sino también los sitios en

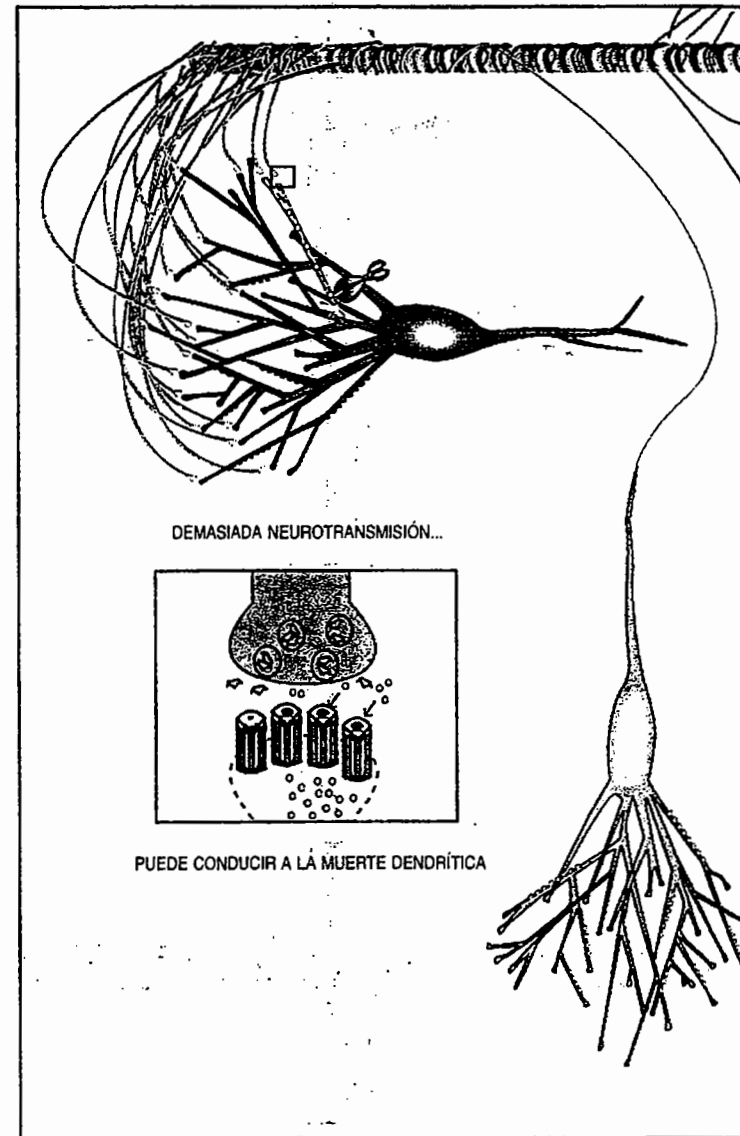


FIG. 4.20. Si hay *demasiada neurotransmisión* durante demasiado tiempo es hipotéticamente probable que esto *conduzca a una muerte dendrítica*. El mecanismo puede ser el equivalente a activar de manera inapropiada el proceso normal de poda dendrítica (indicado esquemáticamente por unas tijeras que recortan la dendrita; véase en la fig. 1.13, un diagrama de «poda normal»). Así pues, demasiada liberación de glutamato puede ocasionar un exceso de apertura de las compuertas del canal de calcio, activando una muerte excitotóxica de la dendrita (véase recuadro).

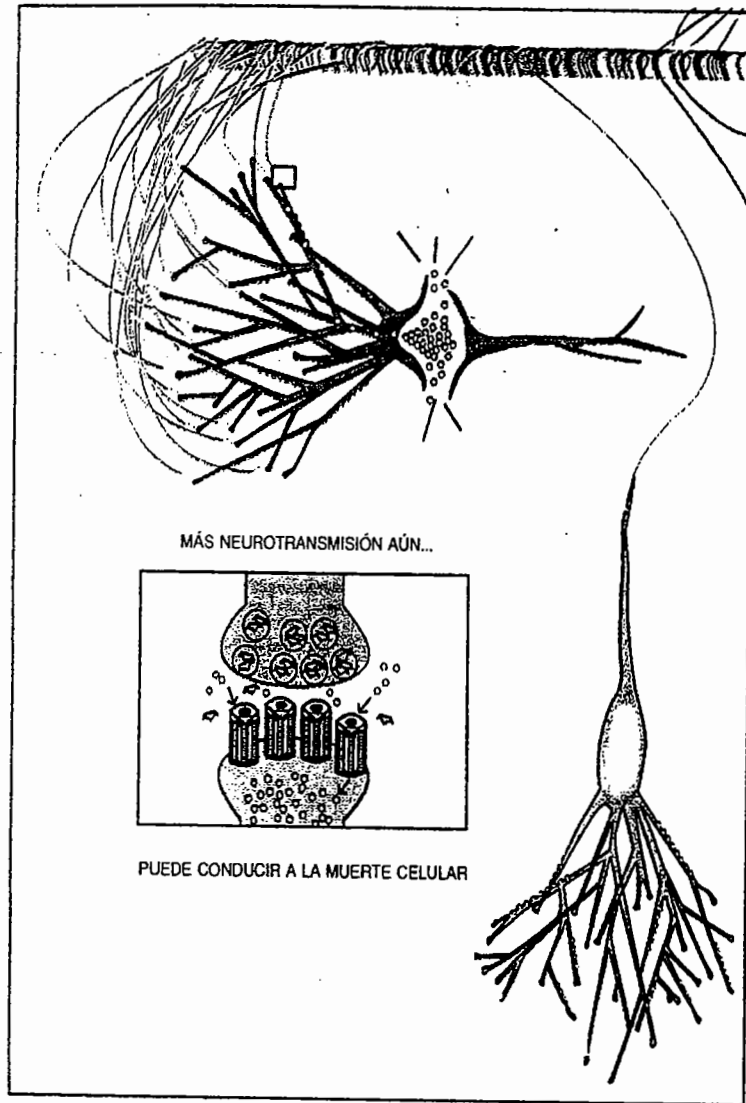


FIG. 4.21. Una *sobreexcitación catastrófica* puede conducir, teóricamente, a un flujo de calcio tan grande hacia el interior de la neurona —debido a una peligrosa y amplia apertura de los canales de calcio por el glutamato (véase recuadro)— que no sólo se destruya la dendrita, sino también la neurona entera. En este caso, la neurona es literalmente *excitada hasta la muerte*. La misma idea se representó previamente de una manera más sencilla en la figura 4.10. La excitotoxicidad es una importante hipótesis actual para explicar el *mecanismo de la muerte neuronal en los trastornos neurodegenerativos*, que incluyen aspectos de la esquizofrenia, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la esclerosis lateral amiotrófica y el daño celular isquémico de la apoplejía.

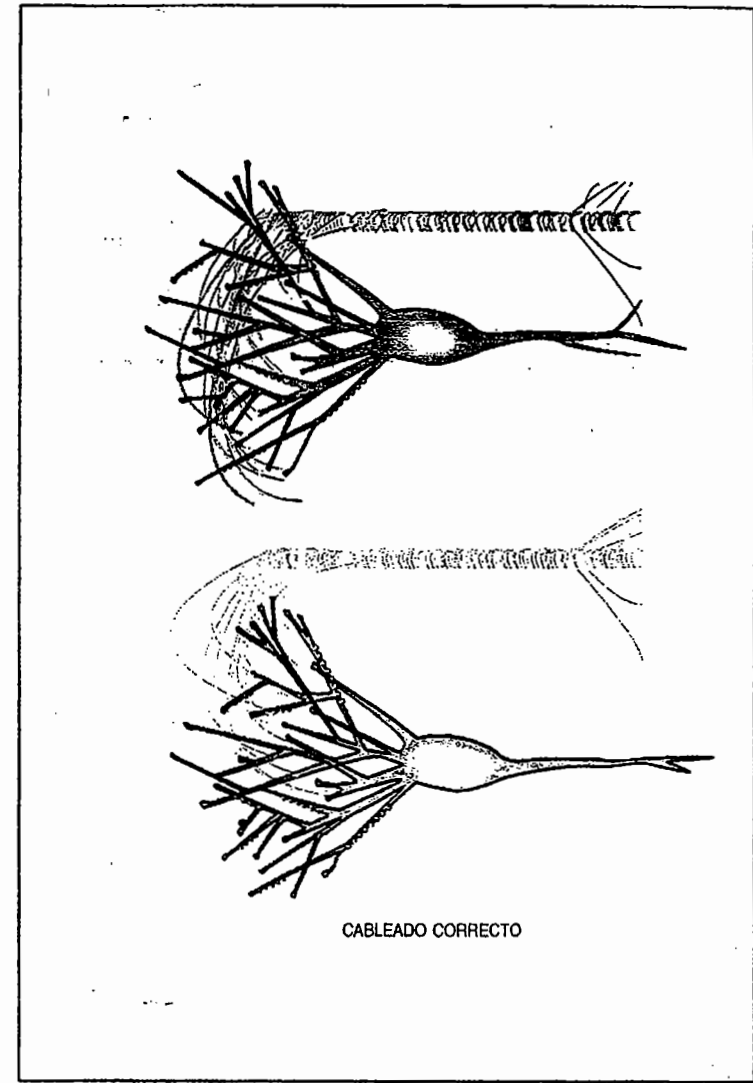


FIG. 4.22. Esta figura representa el *cableado correcto* de dos neuronas. Durante el desarrollo, los axones azules procedentes de diversas partes del cerebro son dirigidos certeramente hacia sus dendritas diana en la neurona azul. De manera similar, los axones rojos procedentes de diversas regiones del cerebro son convenientemente apareados con las dendritas correctas de la neurona roja.

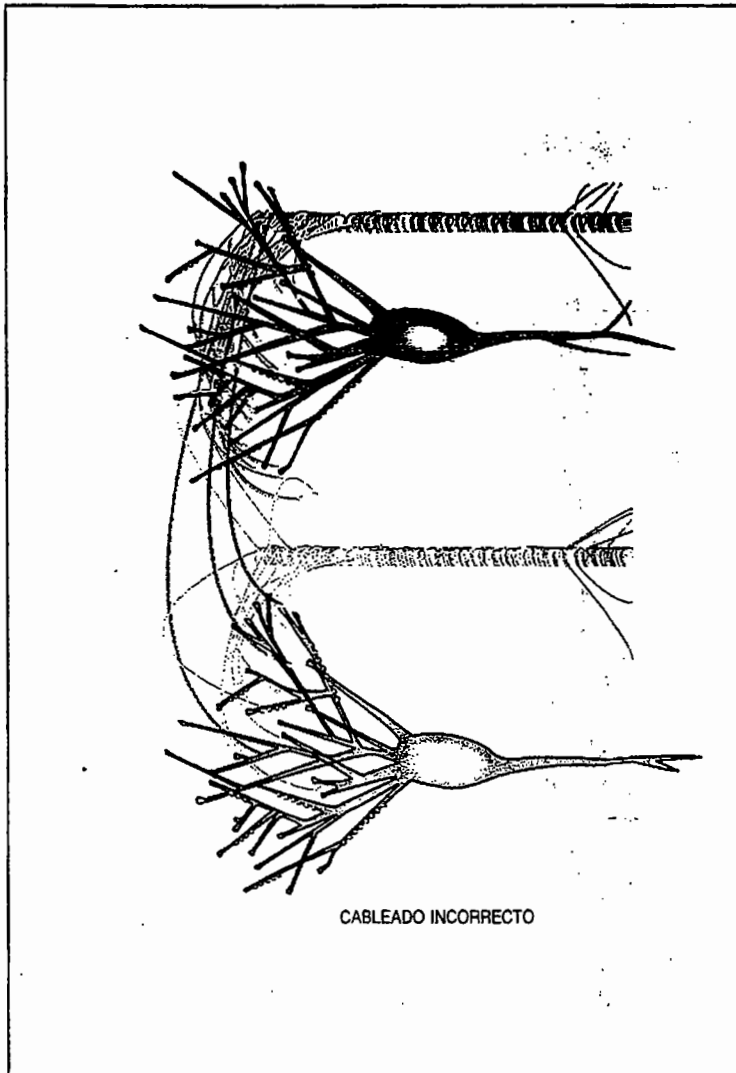


FIG. 4.23. Esta figura representa de manera simplista qué es lo que podría funcionar como *mecanismo patógeno en los trastornos neuroevolutivos*. En este caso, ni las neuronas dejan de desarrollar conexiones, ni tampoco mueren o degeneran, sino que la formación de las *sinapsis está mal dirigida*, dando lugar a un *cableado incorrecto*. Esto podría conducir a un flujo de información anormal, a comunicaciones neuronales confusas y a la incapacidad de funcionamiento de las neuronas, tal como se establece en la esquizofrenia, en el retraso mental y en otros trastornos neuroevolutivos. Este estado caótico se representa aquí como un ovillo de axones en el que los axones rojos inervan de manera inapropiada a las dendritas azules, y los axones azules se emparejan inapropiadamente con dendritas rojas. Esto contrasta con la situación organizada que se representa en la figura 4.22.

que actúan las enfermedades. Hemos tratado de cómo las enfermedades del SNC son abordadas por tres disciplinas: la neurociencia, la psiquiatría biológica y la psicofarmacología. También hemos comentado cómo las acciones de las enfermedades en el cerebro modifican la neurotransmisión, al menos por medio de ocho mecanismos: 1) modificaciones de la neurobiología molecular; 2) pérdida de plasticidad neuronal; 3) procesos de excitotoxicidad; 4) ausencia de neurotransmisión; 5) demasiada neurotransmisión; 6) un desequilibrio entre neurotransmisores; 7) una tasa incorrecta de neurotransmisión, y 8) un cableado neuronal erróneo.