



Capítulo 40/94

Tratado de psiquiatría clínica
Massachusetts General Hospital
2017 - 2018

**NEUROCIENCIAS PSIQUIÁTRICAS:
INCLUSIÓN DE LA FISIOPATOLOGÍA
EN LA FORMULACIÓN DE CASOS CLÍNICOS**

Trabajamos para su tranquilidad...

Neurociencias psiquiátricas: inclusión de la fisiopatología en la formulación de casos clínicos

Joan A. Camprodón, MD, MPH, PhD

Joshua L. Roffman, MD, MMSc

Puntos clave

- Para enfocar el estudio del encéfalo y de su fisiopatología pueden adoptarse distintas perspectivas con diferentes niveles de resolución: molecular, genético, celular, sináptico, de sistemas y conductual.
- Los procesos patológicos y las intervenciones terapéuticas pueden dirigirse a uno o a varios de estos niveles, lo cual conduce a una cascada de acontecimientos que modifica cada uno de ellos.
- El afecto, la conducta y la cognición se procesan en circuitos cerebrales específicos, y su función alterada ocasiona los signos, los síntomas y los síndromes que identifican los clínicos.
- Los conocimientos neurobiológicos aportan a menudo una perspectiva de la mecánica, la explicación de la conducta y las bases de los tratamientos, que son importantes tanto para los pacientes y sus familiares como para los profesionales sanitarios.
- La presentación clínica refleja una interacción de factores estáticos y dinámicos, entre ellos los genéticos y los ambientales, en los que a menudo actúan como mediadores los cambios plásticos adaptativos o no.

Perspectiva general

Las personas con enfermedades mentales importantes sufren las consecuencias de las alteraciones en el funcionamiento de su cerebro. Esta es la premisa fundamental de las neurociencias psiquiátricas, cuya finalidad es identificar los mecanismos biológicos que subyacen a la enfermedad mental y los efectos de los tratamientos psiquiátricos. Un objetivo esencial es el de caracterizar estos mecanismos en los distintos niveles de resolución que existen en el encéfalo (desde los iones, las proteínas, el ADN, los genes y los cromosomas [que codifican la estructura y la función de las células] a las sinapsis, y, finalmente, a los circuitos cerebrales que procesan el afecto, la conducta y la cognición). Este enfoque no niega el valor fundamental de los factores psicológicos, sociales y ambientales; al contrario, define un contexto para comprender el modo en que estos niveles más altos de resolución influyen en la función nerviosa y son afectados por ella. Con un conocimiento profundo de los mecanismos cerebrales se obtendrán mejores explicaciones para los pacientes y sus familiares y se lograrán mejoras en el diagnóstico, el tratamiento y el pronóstico.

Las neurociencias psiquiátricas constituyen una de las ramas más interesantes y estimuladoras de la medicina.¹⁻⁵ Aunque han protagonizado ya avances importantes, aún existe una amplia distancia entre los fenómenos clínicos del afecto, la conducta y la cognición

y las explicaciones neurocientíficas. El encéfalo es extraordinariamente complejo y resulta menos accesible en términos físicos que otros sistemas orgánicos, lo cual plantea notables retos para los investigadores. Sin embargo, los avances recientes, sobre todo en neuroimagen y genética, han proporcionado importantes herramientas para abordar estos problemas. Aunque los avances no están exentos de dificultades, la elevada prevalencia y morbimortalidad de las enfermedades mentales hace que el progreso de estas ciencias resulte esencial. Los profesionales en salud mental deberán asimilar en su práctica cotidiana las lecciones que se aprendieron en las neurociencias psiquiátricas, y comunicarlas a los pacientes, a sus familiares y a los miembros del público en general.

Cabe preguntarse si el término «neurociencias psiquiátricas» conserva su validez. Si bien tradicionalmente se ha relacionado con la investigación en neurociencias con relevancia clínica de los trastornos integrados dentro de los límites de la psiquiatría, como opuesta a la neurología, estas fronteras son cada vez más porosas a medida que avanza el conocimiento y se adapta la práctica clínica. Los límites imprecisos que existen entre las dos subespecialidades se han definido históricamente mediante criterios mal definidos, como las diferencias en la actitud clínica (diagnóstica o terapéutica) o en la función cerebral de interés (motora y sensitiva frente a afectiva y conductual, donde la cognición ocupa siempre una frontera desdibujada). La neurología se centró principalmente en las enfermedades que provocaban cambios estructurales importantes que cabría observar en una autopsia o al microscopio. Aunque el calificativo de «funcional» aún se aplica de manera informal e inapropiada a los déficits neurológicos de una supuesta etiología «psicológica», la reorientación neurobiológica hacia el significado médico original del término subraya los mecanismos fisiopatológicos de índole fisiológica (funcionales) por encima de la anatómica (estructurales). Este cambio condujo a dos paradigmas clínicos muy distintos, uno centrado en el hallazgo de la lesión focal y el otro en la identificación de los signos y síntomas que se presentan en patrones sindrómicos establecidos que después pueden investigarse en el plano fisiológico.

A medida que aparecen nuevas generaciones de científicos clínicos no formados en las neurociencias psiquiátricas o neurológicas sino en las neurociencias de sistemas, los esfuerzos de traducción resaltan los principios comunes de estructura, función, anatomía patológica y terapéutica. A partir de este esfuerzo están surgiendo nuevos modelos con un enfoque clínico en los circuitos cerebrales, y no ya en las lesiones focales o síndromes clínicos. Tanto para los científicos como para los clínicos es cada vez más importante llegar a conocer los distintos niveles de resolución y el modo en que se influyen mutuamente en la salud, la enfermedad y la terapia.⁶ Para aquellos clínicos que tratan los trastornos del afecto, la conducta y la cognición será especialmente importante conocer el plano del circuito, que es en el que se sitúan los estados mentales, incluidos los estados patológicos afectivos, conductuales y cognitivos que tratamos.

Un objetivo importante de este capítulo será, así, explicar los diferentes niveles de resolución que determinan la estructura y la función del cerebro. Un segundo objetivo consistirá en ofrecer un marco mediante el cual sea posible formular los componentes biológicos de los casos clínicos. Este capítulo ofrece una aproximación a la organización conceptual del componente biológico de nuestro trabajo con los pacientes, desde los dos puntos de vista de la fisiopatología y los mecanismos de tratamiento.

Historia de las neurociencias psiquiátricas

La psiquiatría cuenta con una sólida tradición neurocientífica. La descripción de todas las contribuciones importantes a las ciencias del cerebro realizadas por los investigadores psiquiátricos podría ocupar numerosos capítulos; en estas páginas se mencionarán solo algunos ejemplos ilustrativos. En los inicios del siglo pasado, el psiquiatra y neuropatólogo alemán Alois Alzheimer descubrió placas y marañas en el encéfalo de una paciente con amnesia, Auguste D., y proporcionó la primera descripción del síndrome clínico que hoy lleva su nombre.⁷ Junto con su colega y renombrado psiquiatra Emil Kraepelin, Alzheimer describió, asimismo, anomalías en las neuronas corticales de los pacientes con demencia precoz, lo cual representa probablemente uno de los primeros estudios neuropatológicos de la esquizofrenia.⁸ Sus descubrimientos se han extendido al plano molecular en los estudios modernos que identifican alteraciones en las neuronas que producen ácido γ -aminobutírico (GABA; gabaérgicas) de la corteza prefrontal.^{9,10} Aunque la pasión de Alzheimer era la neuropatología, dedicó también muchos años a atender a pacientes con enfermedades mentales. Como un reflejo del trabajo de su vida, afirmó según se ha dicho que «quería ayudar a la psiquiatría con el microscopio».¹¹

Otro hito histórico en las neurociencias psiquiátricas fue la revelación de las predisposiciones genéticas a las principales enfermedades mentales.¹² Los estudios de adopción realizados en Dinamarca en los años sesenta encontraron una incidencia muy superior de la esquizofrenia en los familiares biológicos que en los adoptivos de personas con esta enfermedad, lo que aporta una evidencia fundamental para señalar una función etiológica importante de la genética en una enfermedad psiquiátrica. Otras contribuciones señeras incluyen el trabajo de Julius Axelrod, Ulf von Euler y Bernard Katz sobre neurotransmisores y sus mecanismos de liberación, recaptación y metabolismo; sus descubrimientos, reconocidos con un Premio Nobel en 1970, aportan la base de buena parte del contenido de este capítulo.¹³ En los años setenta, el descubrimiento de las medicaciones antipsicóticas dirigidas a los receptores de la dopamina en el cerebro llevó a la influyente hipótesis de la participación de la dopamina en la esquizofrenia.^{14,15} Más tarde, los trabajos convergentes que caracterizaron el procesamiento de la información en el encéfalo en el plano molecular hicieron a Arvid Carlsson, Paul Greengard y Eric Kandel merecedores del Premio Nobel de 2000 al final de la década del cerebro.¹⁶ Estos breves apuntes resaltan los grandes avances atribuibles ya a las neurociencias psiquiátricas e ilustran el gran potencial de los descubrimientos importantes en el futuro.

Diagnóstico psiquiátrico: biomarcadores y validez biológica

En el contexto de las neurociencias psiquiátricas, el reciente sistema de diagnóstico (DSM-IV-TR)¹⁷ presenta puntos fuertes y débiles. Un importante avance del DSM posterior a los años ochenta fue el desarrollo de categorías diagnósticas de enfermedades psiquiátricas con buena fiabilidad entre evaluadores, basado principalmente en la observación y la recogida de datos. Se cimentó así un sólido punto de partida para la investigación científica, en contraste con los sistemas de diagnóstico anteriores basados en teorías etiológicas no demostradas y en una terminología asociada insuficientemente definida. Sin embargo, la evitación intencionada de las teorías etiológicas en la generación de los diagnósticos del DSM hace también que su validez biológica resulte incierta; se desconoce el grado en que los diagnósticos del DSM concretos guardan una correspondencia con los procesos neurales

patológicos. A diferencia de la mayor parte de las dolencias médicas, en la inmensa mayoría de las enfermedades psiquiátricas no se ha conseguido hasta ahora establecer un vínculo estrecho con marcadores biológicos específicos. Los criterios descriptivos que demarcan los diagnósticos actuales están probablemente a varios pasos de distancia de los procesos patológicos principales.

Estas dificultades diagnósticas pueden ilustrarse mediante la comparación del diagnóstico de esquizofrenia con el de la neumonía estreptocócica resistente a la metilicina, un diagnóstico médico con validez biológica evidente. A la vez que posee un conjunto de signos y síntomas clínicos que pueden ser inespecíficos y variables (p. ej., fiebre, tos productiva y disnea), la neumonía conlleva una fisiopatología diferenciada (infección del tejido pulmonar que provoca una reacción inflamatoria). La subdivisión del diagnóstico según el agente infeccioso se acompaña de una etiología biológica concreta con un enorme valor para orientar el pronóstico y el tratamiento. En cambio, el diagnóstico de esquizofrenia, aunque con un grado elevado de fiabilidad entre evaluadores, en la actualidad no se basa en biomarcadores o mecanismos fisiopatológicos conocidos. Por tanto, queda confinado al plano sindrómico, que comprende un conjunto de características clínicas variables e inespecíficas. Por otra parte, puede dividirse en otros subtipos clínicos que, no obstante, adolecen de los mismos inconvenientes. Del mismo modo que la neumonía puede tener diversas etiologías concretas, en la esquizofrenia pueden existir distintas causas; muy probablemente no refleja una única «enfermedad». Esta conclusión se ve reforzada por los avances recientes. A la vez que la esquizofrenia tiene un componente importante heredable, los estudios de vinculación y asociación indican en la mayoría de los casos que es un trastorno de genética compleja, en el que múltiples genes de efecto modesto interactúan con los factores de riesgo ambientales para producir el fenotipo. A la luz de estas cuestiones, uno de los principales objetivos de las neurociencias psiquiátricas es la identificación de biomarcadores específicos y mecanismos fisiopatológicos para cada trastorno.

Métodos de las neurociencias psiquiátricas

Los investigadores han adoptado distintos métodos para estudiar los mecanismos neurales de las enfermedades mentales y la conducta ([cuadro 40-1](#)). Cada uno de estos métodos tiene sus puntos fuertes y sus debilidades.

Cuadro 40-1 Métodos en las neurociencias psiquiátricas

- Modelos animales
- Casos de lesiones cerebrales
- Estimulación y neuromodulación cerebrales
- Genética y biología molecular
- Neuroimagen
- Neuropatología
- Neurofisiología
- Neuropsicología/endofenotipos
- Psicofarmacología

Lesiones cerebrales y conducta

Dentro de la neuropsicología clásica y la neurología conductual existe la firme tradición de estudiar los circuitos neuroanatómicos mediante el análisis de las conductas emergentes o perdidas en las lesiones cerebrales focales.¹⁸ Estos estudios han aportado una rica perspectiva de las regiones del encéfalo y de su relación con la conducta. Tal vez el caso más célebre es el de Phineas Gage, el trabajador ferroviario de Vermont que sufrió una lesión traumática bilateral en los lóbulos frontales mediales y desarrolló cambios de personalidad.¹⁹ Otro célebre paciente (conocido por sus iniciales) es H. M., quien sufrió la resección del lóbulo temporal medial bilateral por una epilepsia intratable y, como consecuencia, perdió la capacidad de formar nuevos recuerdos declarativos.²⁰ Aunque llamativos y con un alto contenido de información, los hallazgos de estos casos raros difícilmente pueden ser extrapolables a la fisiopatología de las enfermedades psiquiátricas comunes, que en general no se asocian a lesiones focales. Tradicionalmente, la psiquiatría biológica se ha basado más en la biométrica y los métodos cuantitativos; estos enfoques basados en poblaciones se arriesgan a perder informaciones disponibles de casos raros, pero será más probable que produzcan resultados muy generalizables.

Neuropsicología y endofenotipos

Un enfoque cada vez más importante en las neurociencias psiquiátricas consiste en identificar y estudiar los fenotipos intermedios. Se trata de fenotipos cuantitativos estrechamente asociados con el síndrome clínico de interés, pero que son menos complejos y más fáciles de relacionar con la función de los circuitos neurales específicos. También pueden utilizarse para identificar subtipos biológicamente relevantes dentro de una categoría diagnóstica, con una reducción de la heterogeneidad que puede limitar el poder de las investigaciones científicas. Los endofenotipos son fenotipos intermedios que están presentes tanto en las personas aquejadas como en sus familiares no afectados, con lo que reflejan el riesgo genético con independencia de la enfermedad real. A menudo se emplean pruebas neuropsicológicas de la función cognitiva para identificar dichos endofenotipos. Por ejemplo, el deterioro de la memoria de trabajo, relacionado estrechamente con la función de la corteza prefrontal dorsolateral, está presente en un subgrupo de pacientes con esquizofrenia.²¹ De este modo, los endofenotipos ayudan a tender un puente entre los circuitos cerebrales, que pueden estudiarse en el plano molecular y celular, y los síndromes clínicos, menos tratables. Esta estrategia adquiere valor especialmente cuando se combina con otros métodos, como la neuroimagen o la genética.²²

Neuroimagen

La neuroimagen ha proporcionado una de las mejores herramientas modernas para examinar la fisiopatología de las enfermedades mentales en el encéfalo vivo. Dado que esta cuestión se aborda con mayor profundidad en otro capítulo, a continuación se resumirá de un modo sucinto. La neuroimagen puede ofrecer numerosas medidas cuantitativas diferentes (como la morfometría, el metabolismo y la actividad funcional). La investigación en neuroimagen que utiliza grupos de sujetos puede determinar si la enfermedad mental está asociada con cambios en el tamaño o la forma de regiones cerebrales específicas, la actividad funcional dentro de estas regiones o su concentración de neurotransmisores, receptores o metabolitos clave particulares.²³ Aunque los métodos de neuroimagen pueden utilizarse para medir fenómenos

celulares y moleculares, la resolución espacial que puede conseguirse en la actualidad supone todavía una importante limitación en el análisis de los cambios patológicos microscópicos implicados en las enfermedades psiquiátricas.

Neurofisiología

Existe una sólida tradición en las neurociencias psiquiátricas para el estudio de la actividad eléctrica del encéfalo y su relación con la función. Entre estos métodos se incluyen la electroencefalografía (EEG), los potenciales relacionados con los acontecimientos (PRA) y, desde fechas muy recientes, la magnetoencefalografía (MEG) y la estimulación magnética transcraneal (EMT). Al igual que las neuroimágenes funcionales, estas modalidades aportan información acerca del encéfalo vivo en funcionamiento. En la actualidad, las técnicas electrofisiológicas no pueden proporcionar una resolución anatómica en la neuroquímica o la fisiología sináptica, y están limitadas al estudio de los fenómenos corticales; sin embargo, pueden ofrecer una resolución temporal y espacial excelente y tienen un valor inestimable en el estudio de la función coordinada de los circuitos neurales ampliamente distribuidos. Las anomalías en los tiempos de las oscilaciones en la actividad de los circuitos neurales se han asociado con enfermedades psiquiátricas, y este campo es objeto de una intensa actividad de investigación. Por ejemplo, la reducción de las oscilaciones de frecuencia γ (30-80 Hz) en la esquizofrenia se ha atribuido a un deterioro en la actividad del N-metil-D-aspartato (NMDA) en las interneuronas gabaérgicas.²⁴ Estos métodos no invasivos se utilizan bastante a menudo en los estudios del desarrollo y la función cerebrales en los niños.²⁵

Estimulación cerebral y neuromodulación

Las técnicas de estimulación cerebral y neuromodulación comprenden diversas metodologías con dispositivos dirigidas a generar corrientes eléctricas focales en regiones cerebrales preseleccionadas. Estas corrientes pueden aumentar o reducir la excitabilidad de las neuronas diana y modulan las redes a las que pertenecen como lo haría un marcapasos neural.²⁶

La estimulación cerebral puede dividirse en abordajes invasivos y no invasivos. Las técnicas invasivas requieren la implantación quirúrgica de electrodos de estimulación en el encéfalo y, por tanto, se usan exclusivamente en escenarios terapéuticos en los que el análisis de riesgos y beneficios resulta favorable. Incluyen la estimulación cerebral profunda (ECP) y la estimulación del nervio vago (ENV). Los métodos no invasivos no requieren cirugía ni anestesia, son muy seguros y alteran la función cerebral de forma transitoria y reversible. Los métodos mejor conocidos y más utilizados son la EMT y la estimulación transcraneal por corriente continua (ETcc).²⁷ En el [capítulo 46](#) se describen en detalle estos métodos y sus aplicaciones terapéuticas.

La EMT se ha utilizado desde mediados de los años ochenta como una herramienta de estudio de la estructura y la función del encéfalo. Los paradigmas relacionados con los acontecimientos que hacen uso de pulsos individuales con bloqueo de tiempo para un estímulo o tarea dados se han utilizado para determinar la cronometría de los cálculos en una región cerebral dada con gran resolución temporal (del orden de milisegundos).²⁸ La EMT repetitiva (EMTr) puede aumentar o reducir la excitabilidad de una zona dada más allá del tiempo de estimulación, para crear una «lesión virtual» que dura 15-60 min después de la estimulación. Este enfoque de la lesión virtual ha sido utilizado, de acuerdo con la tradición

de los estudios de lesiones clásicos, para comprender el papel funcional de regiones cerebrales discretas.²⁹

Aunque las técnicas electrofisiológicas y de neuroimagen se definen de acuerdo con su resolución espacial y temporal, lo que define los métodos de estimulación cerebral es la resolución causal. Los métodos de neuroimagen y electrofisiológicos son de carácter observacional; miden pautas en la actividad cerebral (la variable dependiente) en el contexto de una tarea o un estado patológico dados (variable independiente). Dicho diseño permite establecer correlaciones entre estas medidas, pero nunca puede determinar que una pauta de actividad cerebral determinada sea la causante de un estado mental (o viceversa). Por otra parte, las técnicas de estimulación cerebral son intervencionistas. Modifican el sistema al alterar la actividad cerebral (ahora la variable independiente) y miden los cambios conductuales, cognitivos o afectivos que se suceden. Este diseño ofrece una potencia explicativa causal que lo convierte en una herramienta útil para responder a distintas preguntas.³⁰

Neuropatología

Numerosos investigadores han analizado tejido nervioso post mortem de personas aquejadas de enfermedades psiquiátricas durante su vida. El análisis post mortem alcanza un grado de resolución molecular y celular que en la actualidad es inaccesible in vivo; sin embargo, en general está limitado por factores de confusión (como la edad, los efectos de la medicación crónica y efectos inespecíficos de enfermedades psiquiátricas crónicas).

La neuropatología estuvo muy en boga a finales del siglo XIX y principios del XX, cuando Alzheimer describió por vez primera la presencia de placas en el encéfalo de su paciente con demencia⁷ e identificó anomalías en la corteza frontal en la esquizofrenia.⁸ Aun cuando algunos escépticos han descrito la esquizofrenia como el «cementerio de los neuropatólogos»,³¹ estudios recientes han ofrecido descripciones reproducibles de déficits (como los presentes en las interneuronas gabaérgicas que expresan parvalbúmina en las capas profundas 3 y 4, de forma semejante a los hallazgos en caso de Alzheimer) en la corteza. Estos hallazgos neuropatológicos han aportado una de las hipótesis etiológicas más fundadas de la esquizofrenia.^{9,10}

Psicofarmacología

Más que cualquier otra metodología en las neurociencias psiquiátricas, la farmacología se ha utilizado para comprender la base neuroquímica de la conducta y para desarrollar hipótesis relativas a los mecanismos psicopatológicos. Algunos ejemplos célebres son las hipótesis de la dopamina³² y el glutamato para la esquizofrenia,³³ la hipótesis del agotamiento de la catecolamina para la depresión³⁴ y los modelos dopaminérgicos del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), y el consumo de drogas y otras sustancias. En relación con los efectos farmacológicos en los posibles mecanismos de las enfermedades, es importante observar que los efectos de los fármacos en los síntomas clínicos podrían reflejar mecanismos dispuestos con posterioridad a la fisiopatología principal, o incluso no relacionados con los mecanismos centrales de la enfermedad. Por analogía, los diuréticos pueden mejorar los síntomas de la insuficiencia cardíaca congestiva a la vez que aportan menos perspectiva directa sobre su fisiopatología esencial. No obstante la clara vinculación

de los mecanismos celulares y sinápticos con los síntomas clínicos, la farmacología proporciona herramientas mecanicistas e información con una inmensa utilidad clínica y científica.

Experimentos con animales

En opinión de los autores, el valor de los experimentos con animales ha recibido una atención demasiado parca en las neurociencias psiquiátricas. Está claro que en los animales no es posible una modelización completa de los síntomas psiquiátricos complejos (como los delirios), y es preciso asumir las interpretaciones antropomorfas de la conducta animal con el debido escepticismo. Pese a estas cautelas, las conductas animales con correlaciones neuroanatómicas conocidas han resultado fundamentales para elucidar los neurocircuitos y la neuroquímica que subyacen a numerosos fenómenos psiquiátricos. Por ejemplo, las conductas relacionadas con el miedo y la ansiedad han sido objeto de productivas modelizaciones en animales, que han permitido comprender en detalle el papel de la amígdala en tales conductas.³⁵ Naturalmente, los estudios con animales también permiten una variedad de perturbaciones experimentales más amplia de lo posible en las investigaciones con seres humanos. Con independencia de su valor como modelos conductuales, los modelos con animales ofrecen así la oportunidad de explorar la fisiopatología celular y molecular de formas que serían imposibles desde el punto de vista ético o técnico en sujetos humanos. Por ejemplo, el ratón con cromosoma X frágil manipulado genéticamente es un modelo excelente para el síndrome del cromosoma X frágil, la forma más habitual de deterioro cognitivo heredado. Los estudios con estos ratones han permitido obtener una comprensión profunda de los defectos relevantes en la formación de las dendritas y la neurofisiología.³⁶

Genética humana y biología molecular

Los estudios sobre adopción, gemelos y segregación familiar han demostrado que muchas condiciones psiquiátricas tienen un alto componente hereditario (p. ej., están causadas en gran parte por los efectos aditivos de los genes).³⁷ Los proyectos genéticos en las neurociencias psiquiátricas pueden desglosarse en dos grandes categorías: «genética clásica», que pretende identificar en todo el genoma los loci genéticos (genes o sus elementos reguladores) que subyacen a la propensión o contribuyen a la fisiopatología; y estudios de «genotipo-fenotipo», en los cuales los genes candidatos se eligen a partir de hipótesis biológicas a priori y se valora el grado en el cual un gen desempeña una función en un fenotipo dado. Estos fenotipos pueden ser diagnósticos clínicos, o endofenotipos de la neuropsicología o la neuroimagen. El futuro de la genética humana en la psiquiatría es muy prometedor,³⁷ sobre todo en lo relativo a la genética clásica, en la cual los investigadores pueden acceder a la fisiopatología principal sin necesidad de hipótesis a priori. No obstante, la investigación en genética humana plantea enormes retos por distintos motivos que desbordan el marco de este texto. En resumen, la arquitectura genética de los problemas neuropsiquiátricos es heterogénea y compleja. Es decir, la mayoría de las enfermedades psiquiátricas reflejan probablemente interacciones complejas de múltiples genes, así como su interacción con factores ambientales que son difíciles de evaluar. A pesar de estas dificultades se han producido ya algunos notables ejemplos de éxito.

El análisis de las poco numerosas grandes familias con demencias de inicio precoz condujo al descubrimiento de mutaciones en la proteína precursora amiloide (APP) y en las presenilinas en la enfermedad de Alzheimer (EA).³⁸ En estas infrecuentes familias, tales mutaciones están «vinculadas» estadísticamente con la enfermedad y se consideran «altamente penetrantes». Sin embargo, la inmensa mayoría de los pacientes de EA no tienen mutaciones en estos genes. De hecho, en psiquiatría son raros los ejemplos de mutaciones de genes dominantes o recesivos simples altamente penetrantes. Es decir, en neuropsiquiatría los ejemplos de una mutación génica concreta «que provoque» una determinada afección son muy escasos y resultan controvertidos, de modo que no suele estar clara la generalización de estos hallazgos para enfermedades comunes con una herencia más compleja. No obstante, la vía de la APP ha creado un objeto de interés para el desarrollo de fármacos, lo que puede permitir a la medicina detener el avance de la enfermedad.

Los estudios de asociación mediante la genética de poblaciones representan otra estrategia para identificar los genes de sensibilidad en la «genética clásica». Según este enfoque, se evalúa una variante común en el genoma, como son los polimorfismos de nucleótidos únicos (SNP), para establecer una asociación estadísticamente significativa con la dolencia. Tal planteamiento se basa en la denominada hipótesis de la enfermedad común-variante común. Es decir, los trastornos psiquiátricos pueden deberse en parte a una combinación desventajosa de una serie de formas comunes de variación genética en oposición a las mutaciones claramente perjudiciales. Una vez más, un ejemplo exitoso de asociación génica en neuropsiquiatría procede del campo de la EA, en la que se ha observado una asociación bastante fundada en genética de poblaciones o epidemiología entre un polimorfismo habitual en ApoE4 y la propensión a padecer la enfermedad. Sin embargo, a veces, incluso cuando las asociaciones genéticas son firmes, la cantidad del fenotipo (p. ej., la variancia) que se explica mediante el gen dado puede ser pequeña y, por tanto, desempeñar un papel causal indirecto poco claro. Por otra parte, a menudo los estudios de asociación han utilizado muestras de tamaño reducido, con lo que aumenta el riesgo de falsos positivos o de problemas de reproducibilidad. Hoy en día están en curso estudios de asociación de la potencia adecuada (con miles de participantes); muchos de ellos hacen uso de métodos de genotipificación de alta densidad nuevos y con mayor potencia, como los «chips de SNP» o las micromatrices. Aun así, los conocimientos fundamentales sobre el papel causal de los genes en algunas enfermedades psiquiátricas solo pueden proceder de estudios de interacción intergénica o entre los genes y el ambiente o del empleo de endofenotipos (como la neuroimagen) que pueden estar más próximos a la acción del gen.

Las metodologías de la genética molecular y las neurociencias moleculares parecen prometer un conocimiento más profundo de la función de los genes en el encéfalo. Entre estos métodos pueden citarse los siguientes: comparación de secuencias génicas en seres humanos y primates no humanos y otros animales;³⁹ un conocimiento a fondo del modo en que los elementos no codificantes del genoma pueden regular importantes genes en el encéfalo⁴⁰ y así desempeñar un cometido en la psiquiatría; el estudio de la expresión génica mediante micromatrices;⁴¹ el estudio de la función génica en ratones en los que se han introducido modificaciones en ciertos genes por métodos recombinantes (p. ej., estudios de «genoanulación» o «genomanipulación»),⁴² y estudios que analizan el modo en que la experiencia y el entorno alteran la expresión génica.⁴³ En resumen, la genómica y la genética molecular abren un panorama muy prometedor para la identificación de genes y, con ello, de los mecanismos biológicos fundamentales de la fisiopatología psiquiátrica.

Formulación de casos biológicos: contenido neurocientífico y proceso

La formulación de casos clínicos en psiquiatría se estructura en torno al modelo biopsicosocial. En el presente capítulo se ofrece un marco general sobre la formulación de los aspectos biológicos de este modelo. Específicamente, las explicaciones neurocientíficas pueden organizarse en dos grandes campos conceptuales: proceso y contenido. Proceso se refiere a los mecanismos cerebrales dinámicos que provocan la enfermedad, mientras que contenido alude a las propiedades del encéfalo en sí, como los circuitos nerviosos, las regiones cerebrales, las sinapsis, las células y las moléculas que conforman el sustrato de estos cambios.

Proceso

Un concepto fundamental en las neurociencias básicas y en sus especialidades clínicas es el de neuroplasticidad. Aunque se ha definido de distintas formas y puede estudiarse en varios niveles de resolución (p. ej., circuitos, sinapsis), este término se refiere en general a la capacidad del sistema nervioso de cambiar como respuesta a estímulos externos o internos de acuerdo con unas reglas predeterminadas. La neuroplasticidad aporta al encéfalo mucha flexibilidad y capacidad adaptativa, lo que hace posibles estrategias computacionales y pautas de conectividad variables en un entorno cambiante.⁴⁴ Pese al notable potencial del cambio reactivo (y adaptativo), esto sucede en torno a un punto de equilibrio homeostático exquisitamente regulado. No obstante, cuando los cambios plásticos son limitados, excesivos o suceden alrededor de un estado de equilibrio alterado se desarrolla un estado patológico. Por suerte, el encéfalo mantiene su plasticidad, y cualquier intervención (p. ej., medicaciones, psicoterapia o estimulación cerebral) eficaz para modificar una cognición, conducta o afecto patológicos induce una plasticidad adaptativa. Es decir, un estado mental patológico está sostenido por una pauta determinada de actividad cerebral, y para modificar este estado mental será preciso cambiar su algoritmo computacional neural asociado.⁴⁵ Por tanto, la neuroplasticidad no solo es una propiedad dinámica fundamental del encéfalo que hace posible el cambio adaptativo (incluidos el aprendizaje y la memoria), sino también una fuente importante de enfermedades, así como un mecanismo de acción necesario de los tratamientos neuropsiquiátricos eficaces.

De los mecanismos fisiopatológicos concretos que desembocan en una enfermedad neuropsiquiátrica consideraremos dos ejemplos de interés: el neurodesarrollo y la neurodegeneración. En el concepto de neurodesarrollo se incluyen los procesos relacionados que se perpetúan en la edad adulta (como la neurogenia). Antes infravalorada, hoy se reconoce que la neurogenia en los adultos persiste en regiones específicas del cerebro humano, muy en particular el bulbo olfativo y el hipocampo. Aunque acerca de la función de la neurogenia en humanos adultos se desconocen aún muchos elementos, algunas evidencias han establecido una relación entre la neurogenia hipocámpica y los trastornos del estado de ánimo.⁴⁶

Los procesos de neurodesarrollo que modelan los circuitos cerebrales tienen efectos de por vida en las pautas del afecto, la conducta y la cognición con una relevancia directa en la salud mental. Los efectos de las experiencias infantiles han ocupado siempre un lugar central en el

conocimiento psiquiátrico; las neurociencias psiquiátricas han intentado también ofrecer una base biológica de este conocimiento.^{43,47} Así pues, los procesos del neurodesarrollo comprenden los efectos en interacción de los genes y el entorno en el encéfalo y la conducta. La [figura 40-1](#) muestra los procesos del desarrollo cerebral, incluidas las pautas neuronales intrauterinas, la neurogenia, la migración cortical, la gliogenia, la mielinización y la modificación de las sinapsis dependiente de las experiencias.^{48,49} En los primeros años y décadas de vida, el encéfalo experimenta un proceso de formación y truncamiento de sinapsis.⁵⁰ En un principio, las neuronas forman una sobreabundancia de sinapsis que se refuerzan y se interrumpen posiblemente como adaptación a la experiencia, el aprendizaje o el envejecimiento ([fig. 40-2](#)).

Figura 40-1 Representación de los procesos de desarrollo cerebral, como pautas neuronales intrauterinas, neurogenia, migración cortical, gliogenia, mielinización y modificación de sinapsis dependiente de las experiencias. (Tomado de Thompson RA, Nelson CA. Developmental science and the media. Early brain development, Am Psychol 56[1]:5–15, 2001.)

Figura 40-2 A. Representación del número de recuentos de sinapsis en la capa 3 de la circunvolución frontal media según la edad. B. Gráfico del volumen, en centímetros cúbicos, de la materia gris frontal con respecto a la edad en años. Los hombres están representados por líneas continuas y las mujeres por líneas discontinuas con intervalos de confianza al 95%, respectivamente. Las flechas indican un volumen máximo. (A, datos tomados de Huttenlocher PR. Synaptic density in human frontal cortex: developmental changes and effects of aging, Brain Res 163[2]:195–205, 1979. B, datos tomados de Lenroot RK, Giedd JN. Brain development in children and adolescents: insights from anatomical magnetic resonance imaging, Neurosci Biobehav Rev 30[6]:718–729, 2006.)

Los trastornos psiquiátricos concretos pueden enmarcarse en términos de uno o varios de estos tres mecanismos. El autismo o el TDAH son ejemplos en los que un proceso de desarrollo cerebral se desvía de la norma. En el extremo contrario de la vida dominan los procesos neurodegenerativos, y pueden conducir a demencias (p. ej., EA o degeneración del lóbulo frontotemporal) o trastornos del movimiento (como la enfermedad de Parkinson). Los trastornos derivados del consumo de drogas y otras sustancias podrían ser reflejo de una combinación de estos dos procesos modulados por una plasticidad maladaptativa. Los pacientes con dependencia de drogas y otras sustancias podrían tener una propensión basada en el neurodesarrollo, lo que incluye una predisposición a conductas de asunción de riesgos.⁵¹ Este consumo origina también cambios neuroplásticos en la sinapsis.⁵² Finalmente, el consumo crónico de drogas y otras sustancias puede provocar neurodegeneración y demencia.⁵³

Contenido

El «contenido» de una enfermedad psiquiátrica comprende los diferentes niveles estructurales y funcionales de resolución que conforman el sistema nervioso: iones, proteínas, genes, células, sinapsis, circuitos, conductas y estados mentales. Todos ellos pueden ser objeto de cambios patológicos que provocan enfermedades y síndromes clínicos.

Esta cuestión centrará las exposiciones de los restantes apartados del capítulo. En la mayoría de las afecciones el conocimiento del contenido de que se dispone es incompleto, pero ello no debería llevar a ignorar la gran cantidad de información que está disponible en muchas de estas afecciones. La caracterización de los problemas neuropsiquiátricos en términos de procesos biológicos y sustratos (contenido) puede definir un marco que facilita la comprensión de la etiología, los lugares de intervención y los posibles tratamientos.

Perspectiva general de la estructura del sistema nervioso central

La organización estructural del sistema nervioso central (SNC) se muestra en la [figura 40-3](#), A. El encéfalo humano está organizado en la corteza cerebral, el tronco del encéfalo, las estructuras subcorticales (p. ej., ganglios basales, tronco del encéfalo, tálamo, hipotálamo, hipófisis) y el cerebelo.^{3,54,55} Estas estructuras anatómicas están constituidas por elementos interconectados que crean circuitos distribuidos y, a su vez, altamente interconectados. En estos circuitos se procesan la cognición, la conducta y el afecto. El presente apartado ofrecerá una perspectiva general de la neuroanatomía con un enfoque estructural. En el [capítulo 72](#) se describen en más detalle algunos de los circuitos y los sistemas de relevancia clínica.

Figura 40-3 A. Representación esquemática del encéfalo humano organizado en corteza cerebral, tronco del encéfalo, estructuras subcorticales (p. ej., ganglios basales, tronco del encéfalo, tálamo, hipotálamo e hipófisis) y cerebelo. B. Ilustración de la anatomía cortical dividida en regiones anatómicas (como lóbulos occipital, parietal, temporal, insular, límbico y frontal). C. Sección del encéfalo que muestra el «lóbulo» límbico en forma de un anillo (limbo) de corteza filogenéticamente antigua que rodea el tronco del encéfalo superior. D. Sección del encéfalo que resalta el hipocampo, la amígdala, el hipotálamo, la circunvolución parahipocámpica y la corteza cingulada. (C, tomado de <http://library.med.utah.edu/WebPath/HISTHTML/NEURANAT/CNS213A.html>. D, tomado de Dickerson BC, Salat DH, Bates JF, et al. Medial temporal lobe function and structure in mild cognitive impairment, *Ann Neurol* 56[1]:27–35, 2004.)

La corteza cerebral es la capa más externa del cerebro. Está formada por una estructura foliada que comprende circunvoluciones y surcos. Dentro de las regiones corticales más evolucionadas (isocorteza), una estructura en capas de seis células orquesta las complejas funciones del encéfalo (como la conciencia perceptual, el pensamiento, el lenguaje, la planificación, la memoria, la atención y la conciencia). La anatomía cortical puede subdividirse en infinidad de formas, como, por ejemplo, en regiones anatómicas (lóbulos occipital, parietal, temporal, insular, límbico y frontal) ([fig. 40-3](#), B a D). El «lóbulo» límbico es un anillo (limbo) de una corteza filogenéticamente más antigua que rodea al tronco del encéfalo superior e incluye el hipocampo, la amígdala, el hipotálamo, la circunvolución parahipocámpica y la corteza cingulada (v. [fig. 40-3](#), D). Las estructuras del lóbulo temporal medial son especialmente importantes en psiquiatría; el hipocampo tiene un cometido fundamental en la memoria, y la amígdala es un elemento importante de los circuitos del miedo y para la asignación de valor emocional a los estímulos.

Funcionalmente, la corteza puede dividirse en regiones sensitivas o motoras primarias (unimodales) y regiones de asociación (multimodales) que reciben entradas de múltiples

zonas.⁵⁴ La corteza de asociación puede subdividirse en tres áreas: frontal (que interviene en una amplia diversidad de funciones superiores, como la planificación, la atención, el pensamiento abstracto, la resolución de problemas, el criterio, la iniciativa y la inhibición de los impulsos); límbica (que toma parte en la emoción y la memoria), y sensitiva (p. ej., parietal, occipital, temporal), que interviene en la integración de la información sensorial. Los sistemas corticales también pueden representarse de forma jerárquica.⁵⁴ Por ejemplo, en la secuenciación sensoriomotora se observa la recepción de estímulos somatosensitivos, visuales o auditivos en la corteza sensitiva primaria; la interpretación o representación de las modalidades sensitivas combinadas en la corteza de asociación heteromodal; la integración de esta información con las otras cortezas de asociación (p. ej., límbica y frontal), y la salida a través del sistema motor o del lenguaje.

Además de la corteza cerebral, otras muchas regiones cerebrales son de importancia vital para la psiquiatría. El cerebelo (v. [fig. 40-3](#), A y B), conocido tradicionalmente por su papel en la coordinación motora y el aprendizaje, se ha relacionado recientemente también con los procesos cognitivos y afectivos.⁵⁶ El tálamo es una importante estación repetidora de la información sensitiva de entrada y otros circuitos fundamentales, como las conexiones entre las cortezas de asociación (por medio del núcleo mediodorsal) y las salidas que regulan la actividad motora. Es interesante saber que el núcleo mediodorsal, una estación repetidora fundamental entre las cortezas de asociación, es una región del tálamo de menor tamaño en algunos estudios neuropatológicos de pacientes con esquizofrenia.^{57,58} La [figura 40-3](#), C muestra las partes de los ganglios basales, que comprenden el estriado (p. ej., caudado, putamen y núcleo accumbens) y el globo pálido rostralmente, y el núcleo subtalámico y la sustancia negra caudalmente. Los ganglios basales orquestan múltiples funciones;⁵⁹ el estriado dorsal desempeña un papel importante en el control motor y el estriado ventral (en particular, el núcleo accumbens) tiene cometidos fundamentales en la emoción y el aprendizaje a través de las conexiones con el hipocampo, la amígdala y la corteza prefrontal. El hipotálamo desempeña una función crítica en la regulación neuroendocrina del medio interno.⁶⁰ A través de sus efectos en la liberación de la hormona hipofisaria y las conexiones con otras regiones del encéfalo, el hipotálamo ejerce efectos homeostáticos en numerosos factores con relevancia psiquiátrica, como el estado de ánimo, la motivación, el impulso sexual, el hambre, la temperatura y el sueño. Por último, varios núcleos discretos en el tronco del encéfalo sintetizan neurotransmisores moduladores clave que ejercen efectos importantes en la función cerebral por medio de sus extensas proyecciones hacia las regiones del estriado y corticolímbicas del encéfalo.⁵ Entre estos núcleos neuromoduladores se encuentran el área tegmentaria ventral (ATV) dopaminérgica en el mesencéfalo, los núcleos del rafe serotoninérgicos en el tronco del encéfalo, las neuronas del locus cerúleo noradrenérgicas en la protuberancia y las neuronas colinérgicas del prosencéfalo basal y el tronco del encéfalo.

Diversidad celular en el encéfalo: neuronas y glía

La diversidad celular del sistema nervioso de los primates es extraordinaria. Existen dos grandes clases de células en el encéfalo: las neuronas y la glía. El español Santiago Ramón y Cajal, especializado en neuroanatomía, documentó con profusión y enorme esmero la diversidad celular del sistema nervioso ([fig. 40-4](#)).⁶¹ Las imágenes realizadas con modernas técnicas de tinción fluorescente también transmiten la exquisita belleza de las células del SNC ([fig. 40-5](#)). Con base en sus observaciones, Ramón y Cajal propuso que las neuronas

actúan como unidades funcionales físicamente discretas dentro del encéfalo que se comunican entre sí a través de uniones especializadas. Esta teoría se denominó «doctrina de las neuronas», y las extraordinarias contribuciones de Ramón y Cajal fueron reconocidas con un Premio Nobel en 1906.⁶²

Figura 40-4 Dibujo de Ramón y Cajal de su clásica obra *Histología del sistema nervioso del hombre y de los vertebrados*, que ilustra la diversidad celular del sistema nervioso. (Tomado de Ramon y Cajal S. *Histologie du système nerveux de l’homme et des vertébrés*, Paris, 1909, A Maloine.)

Figura 40-5 Las imágenes tomadas con modernas técnicas de tinción fluorescente también transmiten la exquisita belleza de las células del SNC. (Tomado de Morrow et al., inédito.)

Neuronas

En el cerebro humano existen unos 100.000 millones de neuronas, y cada neurona establece hasta 10.000 conexiones sinápticas. En el máximo de la formación de las sinapsis en el tercer año de vida, el número total de sinapsis se estima en 10.000 billones, un número que desciende progresivamente y que en la edad adulta se estabiliza entre 1.000 y 5.000 billones de sinapsis.

En concordancia con su diversidad funcional, las neuronas asumen una gran diversidad de formas y tamaños. No obstante, todas las neuronas comparten varios rasgos característicos (fig. 40-6), entre ellos el soma celular (que aloja el núcleo con su ADN genómico), el axón, el terminal axónico presináptico y el campo dendrítico (el componente receptor de la neurona que contiene estructuras dendríticas postsinápticas). La longitud del axón es muy variable; se encuentran axones cortos en las interneuronas inhibitorias, que forman solo conexiones locales, mientras que en las neuronas de proyección cortical hay axones de muchos centímetros de longitud, ya que deben alcanzar el hemisferio contralateral o la médula espinal. Las neuronas motoras y sensitivas tienen axones de varias decenas de centímetros de largo.

Figura 40-6 Representación de la neurona con sus componentes.

Existen muchas formas de clasificar las neuronas: por estructura (es decir, neurona de proyección o interneurona local), histología (es decir, bipolares, multipolares o unipolares), función (es decir, excitadoras, inhibitorias o moduladoras), electrofisiología (es decir, tónicas, fásicas o de activación rápida) o tipo de neurotransmisor.³ Para los fines de este capítulo, las clasificaciones que utilizan una combinación de estructural, funcional y por tipo de neurotransmisor ofrecen las descripciones de mayor utilidad. Por ejemplo, resulta útil observar que el principal neurotransmisor excitador es el glutamato (utilizado comúnmente por las neuronas de proyección), mientras que el principal neurotransmisor inhibitorio en el encéfalo es GABA (que se emplea, por lo general, en las interneuronas locales).

Glía

Aunque las neuronas han atraído la mayor atención desde los tiempos de Ramón y Cajal, las células gliales son hasta 10 veces más abundantes en el encéfalo que ellas. La palabra «glía» significa «pegamento», lo cual resume bien la función estructural y de soporte que se les atribuye tradicionalmente. De hecho, la glía sustenta la función neuronal de muchas formas, al aportar la nutrición, mantener la homeostasis, estabilizar las sinapsis y mielinizar los axones. Además, su papel es importante en la transmisión sináptica. En el SNC existen dos grandes categorías de glía: la microglía y la macroglía. La microglía está formada por pequeñas células fagocíticas relacionadas con los macrófagos periféricos. La macroglía puede clasificarse, además, en dos tipos: los astrocitos mantienen el medio sináptico y los oligodendrocitos mielinizan los axones. Los astrocitos asumen un papel activo y crítico en la neurotransmisión glutamatergica, para liberar los coagonistas necesarios para la función del receptor del glutamato y el transporte del glutamato para terminar su acción sináptica. Aún quedan nuevas funciones por descubrir para la glía, y el tardío reconocimiento de su importancia en las neurociencias psiquiátricas se mantiene. Los trastornos del estado de ánimo están asociados con una reducción de la cantidad de glía en regiones cerebrales seleccionadas.⁶³ En la leucodistrofia metacromática de inicio en la edad adulta, una deficiencia de enzimas genéticas produce la destrucción difusa de la mielina; la enfermedad puede manifestarse en plena adolescencia con síntomas neuropsiquiátricos semejantes a la esquizofrenia.⁶⁴ Por otra parte, los estudios que buscan genes cuya expresión en la esquizofrenia se encuentra alterada han identificado cambios destacados en los genes relacionados con la mielina.⁶⁵

Estructura de la sinapsis

En el apartado anterior se describió el modo en que la comunicación intercelular actúa como un rasgo organizador de la neuroanatomía. Las neuronas y la glía están situadas con elegancia dentro del encéfalo y facilitan la señalización entre células adyacentes y entre células en diferentes regiones cerebrales. Según los neurotransmisores concretos que se liberan presinápticamente y los receptores específicos localizados postsinápticamente, la señal transmitida puede tener efectos excitadores, inhibidores o moduladores en la neurona postsináptica. Por tanto, un conocimiento detallado de la anatomía neuroquímica del encéfalo es un requisito previo para el empleo óptimo de los psicotrópicos en psiquiatría. Entre los aspectos importantes de la anatomía están el modo de distribuir los neurotransmisores en los circuitos cerebrales, el funcionamiento de los sistemas de neurotransmisores y la forma en que estos sistemas se ven modificados por la enfermedad o por los tratamientos.

Neurotransmisores

Los neurotransmisores se definen mediante cuatro características esenciales ([fig. 40-7](#) y [cuadro 40-2](#)): son sintetizados en la neurona presináptica, se liberan con despolarización desde la neurona presináptica para ejercer una acción discreta en la neurona postsináptica, su acción en la neurona postsináptica puede reproducirse mediante la administración del transmisor por vía endógena (en forma de fármaco), y su acción en la hendidura sináptica se termina mediante un mecanismo específico.³ Sin embargo, por otra parte, difieren considerablemente en cuanto a su estructura, su distribución y su función. Su configuración química (tanto con moléculas pequeñas [como aminoácidos, aminas biógenas y óxido

nitroso] como con péptidos grandes [como opioides y sustancia P]) varía sustancialmente. Algunos neurotransmisores están presentes de forma ubicua en toda la corteza, mientras que otros actúan en lugares más selectos. Por otra parte, mientras que algunos neurotransmisores siempre son excitadores (p. ej., el glutamato) o inhibidores (p. ej., GABA en el encéfalo adulto), otros pueden ejercer efectos descendentes variables según su localización y los receptores a los que se unen.

Figura 40-7 Características esenciales de los neurotransmisores.

Cuadro 40-2 Esquema de los sistemas neuroquímicos

Biosíntesis de neurotransmisores

Almacenamiento de neurotransmisores y liberación de vesículas sinápticas

Receptores de neurotransmisores:

- Postsinápticos
- Autorreceptores presinápticos

Canales iónicos postsinápticos

Sistemas de segundos mensajeros postsinápticos

Regulación génica dependiente de la actividad

Degradación de neurotransmisores

Recaptación de neurotransmisores

Anatomía neuroquímica funcional

En el encéfalo de los mamíferos se han identificado casi 100 neurotransmisores. Sin embargo, en este capítulo nos centraremos en varios sistemas de neurotransmisores bien caracterizados que adquieren gran relevancia para los fenómenos neuropsiquiátricos ([cuadro 40-3](#)). Cada uno de estos neurotransmisores desempeña un papel importante en la función cerebral normal; así, una actividad alterada en cualquiera de estos sistemas de neurotransmisores puede contribuir a una disfunción neuropsiquiátrica. Consideraremos el «ciclo vital» normal para cada sistema de neurotransmisores, incluidos la síntesis, la liberación sináptica, la unión a receptores, la degradación de neurotransmisores, la señalización postsináptica a través de canales iónicos o segundos mensajeros y los cambios dependientes de la actividad en la expresión génica y la posterior actividad neuronal (v. [cuadro 40-2](#)). El análisis se centrará especialmente en los diversos puntos de este ciclo que son asequibles para la intervención farmacológica.

Cuadro 40-3 Principales sistemas de neurotransmisores en el encéfalo

Aminoácidos

Glutamato

Ácido γ -aminobutírico (GABA)

Monoaminas

Dopamina

Noradrenalina

Adrenalina
Serotonina
Histamina

Neurotransmisores de moléculas pequeñas

Acetilcolina

Péptidos

Opioides (encefalinas, endorfina, dinorfina)

Factores hipotalámicos (CRH, orexinas/hipocretinas y otros)

Hormonas hipofisarias (ACTH, TSH, oxitocina, vasopresina y otros)

Péptidos del SNC neuroactivos expresados también en el aparato digestivo (sustancia P, VIP y otros)

Otros (leptina y otros)

ACTH, corticotropina; CRH, hormona liberadora de la corticotropina; SNC, sistema nervioso central; TSH, hormona estimulante de la tiroides; VIP, polipéptido intestinal vasoactivo.

Considérese, por ejemplo, la sinapsis hipotética de la [figura 40-8](#). Supóngase un síntoma psiquiátrico determinado relacionado con concentraciones sinápticas anómalamente elevadas de un cierto neurotransmisor. La diversidad de etapas bioquímicas que intervienen en el ciclo de neurotransmisores proporciona muchas dianas para la intervención farmacológica:⁵ una podría inhibir la síntesis de neurotransmisores; interferir en el transporte de los neurotransmisores, con la formación de vesículas o con la liberación; bloquear los efectos de los receptores postsinápticos, o incrementar la tasa de aclaramiento a partir de la sinapsis por degradación o transporte. Más adelante volveremos a revisar este modelo al analizar cada uno de los sistemas de neurotransmisores y su relación con la función cerebral normal y alterada.

Figura 40-8 Psicofarmacología y sinapsis.

Transmisión sináptica, sistemas de segundos mensajeros y expresión génica dependiente de la actividad

Las señales de los neurotransmisores alteran la función de las neuronas postsinápticas por medio de una compleja colección de receptores y sistemas de segundos mensajeros.⁶⁶ Estas señales producen finalmente cambios en la actividad neuronal, asociada a menudo con cambios en la expresión génica. Si bien los receptores de neurotransmisores son las dianas clásicas de la intervención farmacológica, se ha hecho evidente que los sistemas de segundos mensajeros también pueden aportar importantes dianas para los tratamientos nuevos y existentes.^{67,68}

En general, los receptores de neurotransmisores activan sistemas efectores rápidos o lentos. Los receptores de neurotransmisores de efecto rápido pueden ser canales iónicos en sí mismos (p. ej., receptores de glutamato NMDA) o estar acoplados con los canales iónicos. El flujo de iones a través de estos canales activados por los transmisores modifica rápidamente el potencial de membrana y la actividad neuronal. Otros receptores de neurotransmisores, entre ellos la gran familia de los receptores acoplados a la proteína G (GPCR), actúan a través de sistemas más lentos de segundos mensajeros.^{69,70} Estos sistemas de segundos mensajeros suelen implicar cascadas de multienzimas en secuencia. Las modificaciones postraduccionales, como la fosforilación de proteínas (introducidas por proteína cinasas y eliminadas por proteína fosfatasas), pueden actuar como conmutadores de conexión-desconexión para propagar la señal o ponerle fin en puntos de ramificación específicos. Los sistemas de segundos mensajeros convierten las señales de los receptores en un conjunto coordinado de efectos celulares al modificar la función de múltiples proteínas diana. Estas dianas comprenden canales iónicos que controlan la activación neuronal, proteínas sinápticas que regulan la eficacia de las sinapsis y elementos citoesqueléticos que determinan la morfología celular. Aunque existen más de 500 cinasas diferentes en el genoma humano, varias de las que han sido objeto de minucioso estudio en psiquiatría merecen una mención especial, como la cinasa dependiente de AMP cíclica (cAMP; también conocida como proteína cinasa A [PKA]) y proteína cinasa de la calmodulina/calcio (CAMK), cuya función es fundamental en la formación de los recuerdos.⁷¹ Se ha propuesto que otra vía de segundos mensajeros, que implica a la glucógeno sintasa cinasa (GSK), actúa como mediadora al menos de parte de la eficacia terapéutica de las sales de litio en el trastorno bipolar.⁷²

Los factores de transcripción también son objetivos críticos en camino descendente de las señales de neurotransmisores y los sistemas de segundos mensajeros. Al modificar la expresión génica en el núcleo, los factores de transcripción pueden producir cambios persistentes en la función nerviosa. Entre los factores de transcripción neuronal más estudiados se incluyen los genes tempranos inmediatos c-Jun, c-Fos y la proteína de unión al elemento de respuesta de cAMP (CREB), cuya actividad es regulada rápidamente por las señales de neurotransmisores.⁷³ Se ha demostrado que la CREB es objeto de regulación por ascenso y se fosforila en las neuronas como respuesta a la medicación antipsicótica, así como a las drogas,⁷⁴⁻⁷⁶ y también a factores neurotróficos, como el factor neurotrófico derivado del encéfalo (BDNF).⁷⁷ El BDNF y los factores neurotróficos relacionados tienen especial interés para las neurociencias psiquiátricas, ya que ejercen efectos en los factores del crecimiento durante el neurodesarrollo embrionario y la señalización sináptica en adultos. La señalización de los BDNF modula la actividad de la CREB y la expresión génica; los dos factores desempeñan papeles importantes en la plasticidad neural, y han sido objeto de numerosos estudios de asociación de base genética en los trastornos psiquiátricos.⁷⁸⁻⁸¹

Análisis de sistemas de neurotransmisores clínicamente relevantes

En este apartado se analizan los principales sistemas de neurotransmisores, todos los cuales adquieren una importancia clínica en psiquiatría. En cada subapartado se insistirá sobre todo en el «contenido» de la explicación neuropsiquiátrica.

Glutamato

Como el principal neurotransmisor excitador en el SNC, el glutamato tiene una presencia ubicua en el encéfalo. Un aminoácido no esencial, el glutamato no atraviesa la barrera hematoencefálica; así pues, la síntesis de la reserva de neurotransmisores de glutamato depende por completo de la conversión de sus precursores (glutamina o aspartato) en las terminaciones nerviosas ([fig. 40-9](#)). El aspartato se convierte en glutamina mediante transaminación, mientras que la glutamina se transforma en glutamato en las mitocondrias a través de la glutaminasa. El glutamato se empaqueta en vesículas sinápticas, y, cuando se libera en la sinapsis, se une a los receptores de glutamato postsinápticos. Incapaz de difundirse a través de las membranas celulares, el glutamato es aclarado de la sinapsis principalmente por la captación dependiente del sodio (Na^+) en procesos relacionados con los astrocitos que envuelven a la sinapsis glutamatérgica («sinapsis tripartita»), donde vuelve a convertirse en glutamina (que es transportada de nuevo al terminal glutamatérgico presináptico).

Figura 40-9 Ciclo vital del glutamato.

Los receptores de glutamato tienen una estructura y una función variadas, capaces de impartir un cambio rápido o gradual en la función de la neurona postsináptica. La familia ionótrofa de los receptores de glutamato, que incluye los receptores de NMDA, ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico (AMPA) y kainato (KA), actúa rápidamente mediante la apertura de los canales para el flujo de Na^+ y (en un grado variable) calcio (Ca^{2+}). Este flujo origina la despolarización postsináptica que, si está presente con suficiente fuerza, provoca la activación de la neurona. Los receptores de glutamato metabotrópicos (mGluR) provocan un cambio gradual en la función neuronal. Estos siete GPCR de extensión a la membrana están unidos con las enzimas citoplásmicas por medio de proteínas G integradas en la membrana celular. Una vez activadas, estas enzimas pueden inducir cascadas de segundos mensajeros que pueden influir en los procesos intracelulares, incluida la transcripción génica.

Receptor de N-metil-D-aspartato y papel del glutamato en las enfermedades neuropsiquiátricas

El receptor de NMDA merece una atención especial debido a su papel en los procesos cognitivos normales y alterados. Cuando se activa, el receptor de NMDA actúa como un canal para el flujo de Ca^{2+} en la neurona ([fig. 40-10](#)). Este proceso depende de la unión de los ligandos (como el glutamato y un coagonista, la glicina) al receptor y de la reciente despolarización de la membrana celular postsináptica, que desplaza un ion de magnesio (Mg^{2+}) que normalmente bloquea el canal. La señalización del receptor de NMDA requiere así una actividad casi simultánea de las neuronas presinápticas y postsinápticas; con ello se ofrece un mecanismo molecular para la asociación de dos entradas vinculadas temporalmente, un ingrediente fundamental en las formas básicas de aprendizaje. De hecho, los receptores de NMDA, junto con los receptores de AMPA, actúan como mediadores en la potenciación a largo plazo en el hipocampo, un proceso crítico para la formación de recuerdos dependientes del hipocampo.

Figura 40-10 Receptores del N-metil-D-aspartato y excitotoxicidad. A. Normal. B. Excitotóxico.

Sin embargo, cuando los receptores de NMDA se activan en un número suficiente, el gran flujo de calcio resultante puede provocar la muerte celular, un proceso conocido como excitotoxicidad (v. [fig. 40-10](#)). Según se cree, la excitotoxicidad contribuye a los trastornos neurodegenerativos (como la EA, la enfermedad de Huntington y la esclerosis lateral amiotrófica).⁸² La memantina, un antagonista de NMDA, se utiliza para el tratamiento de la demencia de Alzheimer. Se ha postulado que la memantina frena la progresión de la enfermedad al oponerse a las lesiones excitotóxicas.⁸³

Aun cuando los receptores de NMDA hiperactivos pueden contribuir a la neurodegeneración y la pérdida de memoria inminente en la demencia, el bloqueo de estos receptores también puede provocar una desorganización cognitiva profunda. Los antagonistas de NMDA (como la ketamina y la fenciclidina [PCP]) producen síntomas psicóticos (p. ej., desorganización, disociación, alucinaciones, delirios) en personas sanas y agravan la psicosis en pacientes con esquizofrenia. Este patrón, en consonancia con las alteraciones observadas en las proteínas relacionadas con el glutamato, ha sustentado la «hipótesis del glutamato» para la esquizofrenia.³³ El sistema de glutamato representa así un objetivo prometedor para el desarrollo de nuevas medicaciones antipsicóticas. El receptor de NMDA, además de su sitio de unión al glutamato, tiene también un sitio corregulador para los aminoácidos glicina o D-serina, que debe ser ocupado por glutamato para abrir el canal. A partir de la hipótesis de la existencia de un sistema glutamatérgico hipoactivo en la esquizofrenia, estos aminoácidos, y la D-cicloserina relacionada, son actualmente objeto de investigación activa como posibles estrategias de potenciación del tratamiento antipsicótico.

GABA

Otro aminoácido, el GABA, actúa como el principal transmisor inhibitorio en el SNC. Cuando se une a receptores de membrana, el GABA provoca la hiperpolarización de forma directa, para hacer que se abran los canales de cloruro, o indirecta, a través de sistemas de segundos mensajeros. Aunque presente en todo el SNC, el GABA se concentra específicamente en las interneuronas corticales y espinales, y desempeña un papel muy importante para amortiguar las señales excitadoras. De este modo, los receptores GABA han atraído un interés considerable entre los investigadores interesados en la función normal y alterada de las redes neuronales.

El GABA se sintetiza principalmente a partir de la glucosa, que mediante el ciclo de Krebs se convierte en α -cetoglutarato y después en glutamato ([fig. 40-11](#)). La conversión de glutamato en GABA tiene lugar a través de la acción de la ácido glutámico descarboxilasa (TAG). Dado que la TAG está presente solo en las neuronas que producen GABA, se han utilizado los anticuerpos para la enzima con el fin de identificar las neuronas gabaérgicas con alta especificidad. Tras la despolarización de la neurona presináptica, las vesículas que contienen GABA lo descargan en la sinapsis, donde tiene lugar la unión a los receptores postsinápticos. A continuación se aclara el GABA de la sinapsis y es transportado en terminales presinápticos y en la glía circundante. Después se descompone por la acción del GABA α -oxoglutarato transaminasa (GABA-T), y los productos obtenidos se devuelven al

ciclo de Krebs. La síntesis y el metabolismo de GABA se refieren así como reacción de derivación del GABA.

Figura 40-11 Ciclo vital del GABA.

Receptores de GABA

Existen dos clases principales de receptores de GABA: GABA_A y GABA_B. La unión de GABA al receptor de GABA_A provoca la apertura de un canal de cloruro, que, en la mayoría de las circunstancias, hace más negativo el potencial de membrana postsináptico (fig. 40-12). Debe observarse que otros agentes se unen de forma alostérica al receptor de GABA_A, entre ellos el alcohol, los barbitúricos y las benzodiazepinas, y los hacen más sensibles al GABA. La actividad anticonvulsiva de las benzodiazepinas y los barbitúricos refleja, según se cree, la inhibición neural mediada a través del receptor de GABA_A.⁸⁴

Figura 40-12 Receptores de GABA. A. Receptor de GABA_A. B. Receptor de GABA_B. Los receptores de GABA_B, al igual que los receptores de glutamato metabotrópico, son GPCR y no canales iónicos. La activación de GABA_B provoca cambios en corriente descendente de los canales del potasio (K⁺) y el Ca²⁺, principalmente a través de la inhibición mediada por la proteína G de cAMP. Las interacciones específicas entre los receptores GABA_B y la actividad del canal de Ca²⁺ pueden estar relacionadas con las convulsiones por ausencia.⁸⁵

GABA en las enfermedades neuropsiquiátricas

La actividad de GABA alterada puede contribuir de forma significativa a los trastornos psiquiátricos. En la esquizofrenia, la reducción de la síntesis de GABA en una población de interneuronas seleccionada en la corteza prefrontal dorsolateral influye, según se piensa, en la inhibición de las neuronas piramidales en esta región. La disminución en la entrada de las interneuronas puede desorganizar así la actividad neuronal sincronizada, lo que, a su vez, explicaría los déficits de la memoria de trabajo en la esquizofrenia.⁹ Asimismo, aunque no se conoce cuál es el mecanismo exacto, se piensa que la acción crónica del alcohol, las benzodiazepinas y los barbitúricos en subunidades específicas del receptor GABA_A justifica fenómenos clínicos como la tolerancia y la abstinencia. La disfunción gabaérgica se ha postulado también como un factor que contribuye al trastorno de angustia.

Dopamina

Aunque el glutamato y el GABA están presentes en todo el encéfalo, otros sistemas de neurotransmisores se encuentran localizados en vías neurales específicas. Las monoaminas (p. ej., noradrenalina [NA], serotonina, dopamina) y la acetilcolina (ACh) se sintetizan en varios núcleos del tronco del encéfalo, aunque se proyectan de forma extensa, para afectar a la mayoría de los sistemas cerebrales. La dopamina, un neurotransmisor de la catecolamina, influye en numerosas regiones cerebrales que están implicadas de forma continuada en los

trastornos psiquiátricos. Por tanto, no debe sorprender que multitud de intervenciones psicofarmacológicas se dirijan al sistema de la dopamina.

Vías de la dopamina y relevancia para la neuropsiquiatría

Existen cuatro grandes proyecciones de la dopamina ([fig. 40-13](#)), cada una con gran relevancia para los fenómenos neuropsiquiátricos. El nombre de cada proyección indica la localización de los cuerpos celulares dopaminérgicos, así como la región a la que se dirigen sus axones; por ejemplo, el sistema nigroestriado consiste en cuerpos celulares de dopamina en la sustancia negra, con axones que se proyectan hacia el estriado. La degeneración de la vía del nigroestriado provoca síntomas extrapiramidales (SEP) motores (como temblor, bradicinesia y rigidez), como se observa en la enfermedad de Parkinson. Existe un mecanismo análogo subyacente a los SEP asociados con medicaciones antipsicóticas, que bloquean los receptores de la dopamina en el estriado.

Figura 40-13 Proyecciones dopaminérgicas. (Adaptado de NIAAA, en www.niaaa.nih.gov/Resources/GraphicsGallery/EndocrineReproductiveSystem/LengthwiseView.htm.)

Las neuronas de dopamina en la vía mesolímbica se proyectan desde el ATV, también en el mesencéfalo, a las estructuras límbica y paralímbica, que incluyen el núcleo accumbens, la amígdala, el hipocampo, el septum, la corteza cingulada anterior y la corteza orbitofrontal. Dada la importancia de estas estructuras para la emoción, la percepción sensitiva y la memoria, se ha especulado en torno a la idea de que la actividad alterada en la vía mesolímbica puede explicar los trastornos perceptivos comunes para los síntomas positivos de esquizofrenia, el consumo de alucinógenos e incluso las convulsiones del lóbulo temporal. La vía mesolímbica interviene también en las acciones adictivas de las drogas, que comparten la característica común de potenciar la liberación de la dopamina en el núcleo accumbens. Por otra parte, la pérdida de las neuronas dopaminérgicas nigroestriadas del mesencéfalo en la enfermedad de Parkinson puede extenderse a las neuronas del ATV, lo cual podría explicar los síntomas depresivos que se suelen observar en la enfermedad de Parkinson.

Las neuronas mesocorticales de la dopamina tienen también sus cuerpos celulares en el ATV, pero se proyectan a la neocorteza, principalmente la corteza prefrontal. Según se piensa, la liberación de dopamina en la corteza prefrontal influye en la eficacia del proceso de la información, la atención y la vigilia. La relación entre la dopamina prefrontal y la función del lóbulo frontal no parece ser lineal, sino que refleja una forma de «U invertida» ([fig. 40-14](#)).⁸⁶ Por ejemplo, la activación cerebral durante las tareas propias de la memoria de trabajo, en las que media en gran medida la activación prefrontal, es ineficaz en condiciones de liberación alta o baja de dopamina prefrontal. Una alteración en la disponibilidad de dopamina prefrontal puede explicar el deterioro cognitivo observado en la esquizofrenia, el TDAH, la enfermedad de Parkinson y otros trastornos neuropsiquiátricos.

Figura 40-14 A y B. Dopamina y función prefrontal. CPF, corteza prefrontal; DA, dopamina. (Adaptado de Mattay VS, Goldberg TE, Fera F, et al. Catechol O-methyltransferase val158-met genotype and individual variation in the brain response to amphetamine, *Proc Natl Acad Sci USA* 100:6186–6191, 2003.)

El sistema tuberoinfundibular de la dopamina se proyecta desde el núcleo arqueado del hipotálamo al tallo de la hipófisis. Cuando se libera en la hipófisis, la dopamina inhibe la secreción de prolactina. Las personas que toman medicamentos que bloquean la dopamina (incluidos algunos antipsicóticos) están, por tanto, en riesgo de sufrir hiperprolactinemia, que a su vez puede causar anomalías en el ciclo menstrual, galactorrea, ginecomastia y disfunción sexual.

Síntesis, unión e inactivación de la dopamina y otras correlaciones clínicas

Las catecolaminas (dopamina, NA y adrenalina) se sintetizan en secuencia en la misma vía de biosíntesis. Primero se sintetiza la dopamina a partir de la tirosina a través de las acciones de la tirosina hidroxilasa (TH, la enzima limitadora de la velocidad para la síntesis de la catecolamina) y la 3,4-dihidroxi-L-fenilalanina (DOPA) descarboxilasa ([fig. 40-15](#)). El precursor de la dopamina, L-DOPA, atraviesa la barrera hematoencefálica y se administra de forma sistémica para mejorar los síntomas de la enfermedad de Parkinson. La dopamina se empaqueta y se almacena en las vesículas sinápticas por la acción del transportador vesicular de la monoamina (VMAT), y, cuando se libera, se une a los receptores de la dopamina postsinápticos.

Figura 40-15 Ciclo vital de la dopamina.

Aunque se han descrito numerosas clases de receptores de la dopamina, cada uno afecta a la señalización intracelular a través de sistemas de segundos mensajeros. Los receptores de la dopamina se encuadran en una de dos posibles familias: receptores tipo D₁ o D₂. Los receptores tipo D₁ (que incluyen D₁ y D₅) activan la adenilil ciclasa, mientras que los receptores tipo D₂ (incluidos D₂, D₃ y D₄) inhiben la producción de cAMP. Los receptores de D₁ y D₂ superan ampliamente en número a otros tipos de receptores de la dopamina. La mayor parte de los antipsicóticos típicos se desarrollaron como antagonistas de D₂, mientras que los antipsicóticos atípicos suelen tener menos actividad en los receptores D₂ (p. ej., la clozapina posee una alta afinidad por el receptor D₄).

Existen varios mecanismos para inactivar la dopamina. Dentro de la neurona, la dopamina extravesicular puede ser catabolizada por las enzimas mitocondriales monoaminoxidasa A o B (MAO-A o MAO-B). La MAO-A metaboliza la NA, la serotonina y la dopamina; los inhibidores de esta enzima, como la clorgilina y la tranilcipromina, se utilizan para tratar la depresión y la ansiedad. La MAO también está presente en el hígado y en el aparato digestivo, donde degrada las aminas de la dieta (como la tiramina y la feniletilamina), y evita así su acceso a la circulación general. La feniletilamina puede provocar hipertensión cuando se absorbe de forma sistémica; así pues, los pacientes que reciben inhibidores de la MAO están en riesgo de sufrir una crisis de hipertensión si ingieren productos alimentarios que contienen estas aminas. La MAO-B se dirige a la dopamina con la máxima especificidad, y, por tanto, en la enfermedad de Parkinson se utilizan agentes que inhiben esta enzima.

Otras dos moléculas, la catecol-O-metiltransferasa (COMT) y el transportador de dopamina (DAT), tienen la capacidad de aclarar la dopamina de la hendidura sináptica. En el mesencéfalo y el estriado, el DAT tiene un papel más importante que la COMT, mientras que en la corteza prefrontal predomina esta segunda. Se ha identificado un polimorfismo funcional común en el gen COMT, Val 108/158 Met: las personas con una o varias copias del alelo Met presentan una actividad de COMT reducida significativamente. Así pues, estas

personas tienen supuestamente concentraciones más elevadas de dopamina prefrontal (v. [fig. 40-14](#)). En los seres humanos, en el planteamiento de una tarea difícil para la memoria de trabajo, las personas sanas homocigóticas para el alelo Met (Met/Met) pueden mostrar una activación cerebral más eficaz que las personas con Val/Val o Val/Met. Sin embargo, si se suministra una anfetamina, que bloquea la recaptación de dopamina e incrementa la dopamina sináptica, las personas Val/Val se desplazan a una mejor posición en la curva, mientras que las que tienen Met/Met se desplazan a la pendiente descendente menos eficaz de la curva.⁸⁷ Entre las personas con alteración en los valores de dopamina prefrontal, como los pacientes con esquizofrenia y enfermedad de Parkinson, la variación en el genotipo COMT puede desempeñar un papel importante en la determinación de la eficacia prefrontal, y con ello en el rendimiento en aquellas tareas que implican planificación, secuenciación y memoria de trabajo. De forma similar, los pacientes con síndrome velocardiofacial (SVCF) presentan a menudo síntomas psicóticos que pueden estar relacionados con una función alterada de la COMT. El SVCF está causado por la delección de 3 Mb (millones de pares de bases) del genoma en el cromosoma 22q11.2, con el resultado de una pérdida completa de una copia parental de aproximadamente 30 genes, uno de los cuales es COMT. Estos pacientes, que muestran un fenotipo un tanto variable (lo que puede incluir, asimismo, anomalías del corazón, el timo, la paratiroides y el paladar), tienen también un mayor riesgo de padecer trastornos psicóticos. Casi el 30% de los pacientes con SVCF tienen un problema psiquiátrico semejante al trastorno bipolar o a la esquizofrenia.⁸⁸

Noradrenalina

Al igual que la dopamina, la NA es un neurotransmisor de la catecolamina que está presente en proyecciones nerviosas discretas. Los cuerpos celulares de la NA están concentrados en el locus cerúleo, que se encuentra situado en la protuberancia cerca del cuarto ventrículo ([fig. 40-16](#)). Esta colección dorsal de neuronas noradrenérgicas inerva la corteza cerebral, el hipocampo, el cerebelo y la médula espinal, mientras que una colección ventral se proyecta al hipotálamo y otros sitios del SNC.

Figura 40-16 Proyecciones noradrenérgicas. (Adaptado de NIAAA, en www.niaaa.nih.gov/Resources/GraphicsGallery/EndocrineReproductiveSystem/LengthwiseView.htm; y de Siegel GJ, Agranoff BW, Albers RW, et al. Basic neurochemistry, ed 6, Philadelphia, 1999, Lippincott-Raven, p. 252.)

La NA se superpone sustancialmente con la dopamina en relación con las vías de síntesis y de degradación; de hecho, la dopamina es la precursora inmediata de la NA, que es producida en las vesículas sinápticas por la dopamina β -hidroxilasa (v. [fig. 40-15](#)). De igual modo que la dopamina, la NA también es degradada por la COMT y la MAO.

Existen tres familias de receptores noradrenérgicos: α_1 , α_2 y β . Al igual que los receptores de la dopamina, los de la NA están acoplados a proteínas G y así modifican las vías de señalización intracelular. Los receptores α_1 aumentan la actividad de la proteína cinasa C a través de la liberación de inositol 1,4,5-trifosfato y diacilglicerol (DAG). Mientras los receptores α_2 activados reducen la cAMP a través de la inhibición de la adenilil ciclasa, los receptores β actúan en sentido contrario, al estimular la producción de cAMP. En esta situación, los receptores α_2 se asemejan en cierto modo a los D₂, y los receptores β a los D₁. En el SNC, los receptores α_2 actúan frecuentemente como «autorreceptores» presentes

presinápticamente en las propias neuronas noradrenérgicas, con lo que suministran una regulación de retroalimentación negativa de la salida noradrenérgica.

Noradrenalina en abstinencia de opiáceos

La clonidina, un fármaco utilizado normalmente para tratar la hipertensión, activa los receptores α_2 del SNC y con ello amortigua el tono noradrenérgico. El empleo de clonidina en el tratamiento de la abstinencia de opiáceos ofrece un magnífico ejemplo de un caso en el que las neurociencias psiquiátricas han logrado caracterizar con éxito los vínculos entre un trastorno clínico, los efectos terapéuticos de los fármacos y los mecanismos en los planos de los circuitos moleculares, celulares y nerviosos. En fase aguda, los opiáceos actúan a través de los GPCR para inhibir el sistema cAMP y reducir la actividad de las neuronas del locus cerúleo; esta acción actúa en parte como mediadora en sus efectos calmantes y sedantes. Con la administración crónica de opiáceos se desarrolla una tolerancia, debida en parte a la regulación ascendente homeostática en la actividad de los elementos de la vía cAMP (como PKA y CREB). En la abstinencia de opiáceos, esta regulación ascendente adaptativa deja de estar equilibrada por la inhibición de opiáceos. Tiene lugar entonces una hiperactividad de rebote del locus cerúleo, con un gran incremento en la liberación de NA desde sus extensas proyecciones. A su vez, lo anterior desemboca en la hiperexcitación autónoma y psicológica que se observa durante la abstinencia; estos síntomas se ven muy atemperados por la clonidina.⁸⁹

Serotonina

El sistema de la serotonina interviene en numerosos procesos en psiquiatría, entre los que destacan el estado de ánimo, el sueño y la psicosis.^{60,90,91} La serotonina (5-hidroxitriptamina [5-HT]), una monoamina e indolamina, es sintetizada a partir del aminoácido triptófano por la triptófano hidroxilasa (TPH) (fig. 40-17). La serotonina se sintetiza en las neuronas de la línea media del tronco del encéfalo, conocida como núcleo del rafe.⁹² Las neuronas serotoninérgicas se proyectan de forma difusa a numerosas dianas (entre ellas la corteza cerebral, el tálamo, los ganglios basales, el núcleo dopaminérgico del mesencéfalo, el hipocampo y la amígdala) (fig. 40-18).

Figura 40-17 Ciclo vital de la serotonina.

Figura 40-18 Proyecciones serotoninérgicas. (Adaptado de NIAAA, en www.niaaa.nih.gov/Resources/GraphicsGallery/EndocrineReproductiveSystem/LengthwiseView.htm.)

Al igual que las catecolaminas, la serotonina es transportada en vesículas por el VMAT. Posteriormente, la serotonina se libera en la hendidura sináptica, y después de la unión a los receptores es inactivada por la recaptación presináptica a través del transportador de la serotonina (SERT) o la degradación por medio de la MAO. El SERT es una molécula fundamental para la neuropsicofarmacología. Los fármacos que bloquean el SERT prolongan la acción de la serotonina; estos productos incluyen los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) que se suelen utilizar para tratar la depresión y los

trastornos de ansiedad. Del mismo modo que el transportador de la noradrenalina (NET) y el transportador de la dopamina (DAT), el SERT es también una diana común de las drogas. Por ejemplo, la cocaína y la anfetamina prolongan la acción de la serotonina mediante la inhibición del SERT. De forma semejante, el éxtasis (MDMA), una droga «de fiesta», es un inhibidor del SERT de acción rápida; el MDMA puede ser también neurotóxico para las neuronas serotoninérgicas en el rafe dorsal.⁹³

El descubrimiento de una variante genética común en el promotor del gen SERT ha tenido un impacto importante en las neurociencias psiquiátricas. La forma «larga» o variante L (que contiene una secuencia adicional de 44 pb) genera más ARNm, y con ello proteínas, que la «corta» o variante S (short) (que carece de esta secuencia de 44 pb). La variante L potencia así la actividad del transportador en la hendidura sináptica, con lo que reduce la duración y la intensidad de la neurotransmisión de la serotonina, mientras que la variante S conduce a una menor actividad del transportador y a una señalización prolongada de la serotonina. La variante S se ha relacionado con la etiología de la depresión y los trastornos de ansiedad.^{94,95} Siete clases de receptores de la serotonina muestran distintos patrones de expresión en el SNC y los tejidos periféricos y activan distintos sistemas de segundos mensajeros. Por ejemplo, los receptores de 5-HT_{1A} son GPCR, que son inhibidores y reducen así la cAMP; los agonistas en este receptor (p. ej., buspirona) poseen propiedades ansiolíticas. Los receptores de 5-HT₂ (que tienen tres subtipos, de A a C) actúan a través de una proteína G diferente para activar los sistemas de segundos mensajeros del trifosfato de inositol (IP₃) y el DAG.⁹⁶ La señalización de 5-HT₂ es especialmente relevante para la psicosis: el alucinógeno LSD activa los receptores de 5-HT₂, mientras que muchos antipsicóticos típicos los inhiben.⁹¹

Acetilcolina

El primer neurotransmisor que se descubrió, la ACh, fue caracterizado en un principio por Otto Loewi como Vagusstoff, el mediador del flujo de salida parasimpático vagal hacia el corazón. Como hoy se sabe, la ACh desempeña naturalmente papeles importantes en la neurofisiología central y en la periférica, y la transmisión colinérgica subyace a numerosas funciones cognitivas normales. En los últimos años, el sistema colinérgico se ha convertido en un objetivo importante en la psicofarmacología de la demencia y los trastornos del movimiento.

En la periferia, la ACh es el neurotransmisor para la unión neuromuscular, para las neuronas preganglionares en el sistema nervioso autónomo y para las neuronas posganglionares parasimpáticas. En el SNC, las neuronas colinérgicas se concentran en el núcleo basal de Meynert en el prosencéfalo basal y se proyectan de forma difusa hacia la neocorteza ([fig. 40-19](#)). Existen también proyecciones colinérgicas desde el septum y la banda de Broca diagonal al hipocampo. Las interneuronas colinérgicas se encuentran en los ganglios basales.

Figura 40-19 Proyecciones colinérgicas. (Adaptado de NIAAA, en www.niaaa.nih.gov/Resources/GraphicsGallery/EndocrineReproductiveSystem/LengthwiseView.htm.)

La ACh está formada por terminales nerviosos a través de la acción de la colina acetiltransferasa (ChAT; [fig. 40-20](#)). Su precursor, la colina, es suministrado a través de la descomposición de la fosfatidilcolina de la dieta y del reciclado de la ACh sináptica (que es

catabolizada por la acetilcolinesterasa en colina y transportada activamente de nuevo hacia el terminal presináptico).

Figura 40-20 Ciclo vital de la acetilcolina.

Existen dos clases de receptores de la ACh: muscarínicos y nicotínicos. Mientras que los receptores muscarínicos están acoplados a la proteína G, los nicotínicos son canales iónicos, que permiten un rápido flujo de Na^+ y Ca^{2+} en la neurona postsináptica. Los dos tipos de receptor son abundantes en el tejido encefálico.

Acetilcolina y cognición

Las medicaciones anticolinérgicas influyen en el equilibrio de la dopamina y la ACh en los ganglios basales, que puede mejorar los SEP en los pacientes con trastornos del movimiento (ya sean primarios o secundarios al uso de antipsicóticos). Sin embargo, las alteraciones en la transmisión colinérgica, debido a medicaciones o a una enfermedad subyacente, pueden afectar profundamente a la cognición. Los medicamentos anticolinérgicos, como la difenhidramina, son una fuente común de delirio en los pacientes ancianos o enfermos. Numerosos antidepresivos antipsicóticos y tricíclicos tienen cierta actividad anticolinérgica, que puede afectar a la cognición (y producir también importantes efectos secundarios periféricos, como sequedad de boca, retención urinaria, estreñimiento y taquicardia). La degeneración de las neuronas colinérgicas en la EA contribuye de forma acusada a un deterioro cognitivo; los inhibidores de la acetilcolinesterasa pueden ralentizar este efecto hasta cierto punto, pero no invierten el proceso de degeneración.⁹⁷ La nicotina, que actúa a través de los receptores de ACh nicotínicos, puede producir importantes efectos cognitivos (así como efectos adictivos gratificantes).

Histamina

De igual forma que la ACh y la NA, la histamina cumple funciones importantes en el SNC y periféricamente. La histamina es conocida sobre todo por su papel fuera del encéfalo en la activación de las respuestas inmunitarias e inflamatorias y en la estimulación de la secreción de ácidos gástricos. En el encéfalo, actúa como un neurotransmisor clásico y como un neuromodulador, para potenciar la excitabilidad de otros sistemas de neurotransmisores.

Las neuronas histaminérgicas se concentran en el hipotálamo, en el núcleo tuberomamilar. Se proyectan de forma difusa a los objetos corticales y subcorticales, así como al tronco del encéfalo y la médula espinal. La histamina se deriva de su precursor, la L-histidina, a través de la acción de la L-histidina descarboxilasa. La histamina puede descomponerse a través de oxidación (por la diamina oxidasa) o de metilación (por la histamina N-metiltransferasa y, después, la MAO).

En el tejido encefálico y en la periferia se han encontrado tres clases de receptores de la histamina, H_1 , H_2 y H_3 . Cada uno de ellos afecta a los sistemas de segundos mensajeros a través del acoplamiento a las proteínas G. El H_3 puede actuar también como un autorreceptor inhibitorio. Más recientemente se ha descrito una cuarta clase de receptor de la histamina (H_4), aunque al parecer no se expresa en el encéfalo humano.

La histamina estimula la vigilia, suprime el apetito y puede reforzar la cognición a través de sus efectos excitadores en las neuronas del tronco del encéfalo, hipotalámicas y corticales.

Los fármacos con propiedades antihistamínicas pueden provocar importantes desorganizaciones en estos procesos, para producir los efectos terapéuticos de los somníferos, así como efectos secundarios (sedación y aumento de peso) propios de algunos antipsicóticos atípicos y, sobre todo, el antidepresivo mirtazapina.⁹⁸ La investigación con animales revela que el agotamiento de la histamina influye de forma adversa en la memoria a corto plazo, mientras que los antagonistas de los autorreceptores de H₃ pueden tener el efecto contrario; estos hallazgos han estimulado el desarrollo de los antagonistas de H₃ como un posible tratamiento de los trastornos de la memoria.

Otros neurotransmisores e interacciones entre neurotransmisores

Numerosos neurotransmisores adicionales actúan como mediadores en importantes efectos en el encéfalo; algunos de especial relevancia para la psiquiatría son los neuropéptidos (p. ej., opioides endógenos), las neurohormonas (p. ej., hormona liberadora de la corticotropina) y los esteroides, los cannabinoides y los gases de corta acción (como el óxido nítrico). Aunque nos hemos concentrado en los neurotransmisores individualmente, se producen numerosas y complejas interacciones entre los sistemas de neurotransmisores. Aunque el análisis de estos otros neurotransmisores y de sus interacciones se sitúa fuera del alcance de este capítulo, adquieren gran importancia para las neurociencias psiquiátricas y son objeto de una intensa investigación.

Genes, entorno y epigenética

Al comienzo de este capítulo se indicaba que las enfermedades mentales importantes reflejan alteraciones en la función cerebral y se han descrito muchos genes que podrían contribuir a dicha disfunción. Sin embargo, aun cuando los trastornos neuropsiquiátricos tienen con frecuencia un alto componente hereditario, la aparición de la psicopatología requiere probablemente una interacción compleja entre la susceptibilidad genética y la exposición a los factores de riesgo ambientales. Cabe observar que es precisa una amplia comprensión del «entorno», que incluye tanto el entorno uterino prenatal como los acontecimientos perinatales y posnatales en la infancia, la adolescencia y la edad adulta. Los estudios epidemiológicos relativos a las interacciones entre los genes y el ambiente para el desarrollo de los trastornos psiquiátricos ya han contribuido de forma importante a las neurociencias psiquiátricas.⁹⁹ Por ejemplo, en un estudio longitudinal prospectivo, Caspi et al.¹⁰⁰ descubrieron que las variaciones genéticas en el promotor del gen del transportador de la serotonina (SERT) interaccionaban con los acontecimientos vitales estresantes para influir en el riesgo de depresión. Las personas con una o dos copias del alelo corto de la variante S (la forma hipoactiva del gen) mostraron mayor tendencia a la depresión y las ideas suicidas relacionadas con episodios de estrés que las portadoras de dos copias del alelo largo de la variante L. Este notable estudio reveló que, incluso cuando la susceptibilidad genética y la exposición ambiental no producen de forma independiente un aumento importante en el riesgo de trastornos psicopatológicos, en combinación pueden elevar este riesgo de forma muy notable.¹⁰⁰

Finalmente, aunque los mecanismos por los cuales la experiencia puede interaccionar con los genes son diversos, merece atención un estudio reciente sobre el campo de la «epigenética». Existen varias definiciones para esta disciplina, que versan sobre la idea de que una función

génica puede modificarse sin una alteración concreta en el código, y que este cambio en la función génica también puede ser heredable.¹⁰¹ Con frecuencia, esto puede suceder a causa de un cambio en la estructura de la molécula de ADN, como ocurre, por ejemplo, con la cromatina, alrededor de un gen, que modifica la expresión génica. Un modelo animal importante puede haber arrojado luz sobre los efectos biológicos de malos tratos infantiles.^{43,102} Aunque en psiquiatría se ha observado de forma extensa que los malos tratos infantiles pueden tener efectos a largo plazo en la cognición y la conducta, un sistema modelo de cuidados maternos en roedores ha demostrado también que las crías de roedores que han sufrido malos tratos durante el desarrollo sufrirán una programación disfuncional de larga duración en su eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal y mostrarán respuesta al estrés. Los investigadores han demostrado además que esto sucede debido a cambios específicos en la estructura de la cromatina y la posterior expresión génica, y también revelan que estos cambios y los efectos derivados pueden ser hereditarios. Estos efectos pueden tratarse o incluso revertirse con nuevos medicamentos que influyen en la estructura cromática¹⁰³ y, de hecho, algunos de nuestros antiguos fármacos, muy en particular el ácido valproico,¹⁰⁴ pueden actuar en parte a través de estos mecanismos. Se trata de un ejemplo importante del modo en que una comprensión mecanicista detallada de las interacciones gen-ambiente puede realizar contribuciones verdaderamente importantes para la comprensión y el tratamiento de las enfermedades mentales importantes.

Conclusión

En psiquiatría tenemos la suerte de contar con múltiples opciones terapéuticas para la mayor parte de las enfermedades. Sin embargo, los tratamientos existentes con frecuencia tienen una eficacia parcial. Los efectos secundarios pueden interferir en el cumplimiento de la prescripción y producir su propia morbilidad, e incluso después de un tratamiento con éxito son comunes las recaídas. Pese a los 50 años de avances en psicofarmacología, aún se necesitan mejores tratamientos para las enfermedades mentales. Para desarrollar nuevos y mejores remedios será esencial comprender más detalladamente los mecanismos biológicos que subyacen a la función y la disfunción cerebral. También se obtendrán claves importantes al esclarecer los mecanismos terapéuticos específicos de los tratamientos actuales.

En el último siglo, las neurociencias psiquiátricas han experimentado grandes avances a la hora de relacionar los mecanismos neurales con los trastornos que alteran los procesos de afecto, conducta y cognición. Sin embargo, debido a los retos inherentes al estudio de los fenómenos psiquiátricos y la función cerebral, la distancia entre la comprensión mecanicista y la práctica clínica es aún notable en la mayoría de los trastornos. La genética y la neuroimagen han ampliado de forma espectacular la capacidad para superar estas distancias, y el acelerado desarrollo de estos campos es muy prometedor.

Aunque nuestros conocimientos biológicos son incompletos, se dispone ya de mucha información que puede incorporarse a la resolución de problemas clínicos. A ello ayudará la aplicación de un marco sistemático durante la evaluación de los aspectos neurocientíficos de los casos clínicos. Las formulaciones biológicas deben contemplar la consideración de dos grandes dominios: el proceso (los mecanismos dinámicos de neurodesarrollo, neurotransmisión y neurodegeneración) y el contenido (sustratos neurales regionales, celulares y moleculares). Estos componentes biológicos de enfermedades mentales

importantes, identificados a través de décadas de investigación, son extraordinariamente valiosos en las explicaciones que se transmiten a los pacientes y a sus familiares.

Agradecimientos

Los autores desean expresar su agradecimiento especialmente a Stephan Heckers por su rigor y su compromiso en la enseñanza de las neurociencias psiquiátricas en Harvard. Su labor docente ha contribuido enormemente a la estructura de este capítulo. También queremos agradecer a Nicholas Kontos sus observaciones críticas sobre este manuscrito.

Acceda online a las preguntas de opción múltiple (en inglés) en <https://expertconsult.inkling.com>

Bibliografía

1. Charney DS, Nestler EJ. *Neurobiology of mental illness*. ed 2. New York: Oxford University Press; 2004.
2. Davis KL. *American College of Neuropsychopharmacology. Neuropsychopharmacology: the fifth generation of progress: an official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.
3. Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, et al. *Principles of neural science*. ed 5. New York: McGraw-Hill; 2013.
4. Nestler EJ, Hyman SE, Malenka RC. *Molecular neuropharmacology: a foundation for clinical neuroscience*. New York: McGraw-Hill; 2001.
5. Cooper JR, Bloom FE, Roth RH. *The biochemical basis of neuropharmacology*. ed 8. New York: Oxford University Press; 2003.
6. Price BH, Adams RD, Coyle JT. Neurology and psychiatry: closing the great divide. *Neurology*. 2000;54(1):8–14.
7. Alzheimer A, Stelzmann RA, Schnitzlein HN, et al. An English translation of Alzheimer's 1907 paper, "Über eine eigenartige Erkankung der Hirnrinde". *Clin Anat*. 1995;8(6):429–431.
8. Alzheimer A. Beitrage zur pathologischen Anatomie der Dementia praecox. *Monatsschr Psychiatr Neurol*. 1897;2:82–120.
9. Lewis DA, Hashimoto T, Volk DW. Cortical inhibitory neurons and schizophrenia. *Nat Rev*. 2005;6(4):312–324.
10. Benes FM. Emerging principles of altered neural circuitry in schizophrenia. *Brain Res Brain Res Rev*. 2000;31(2–3):251–269.

11. Weber MM. Aloys Alzheimer, a coworker of Emil Kraepelin. *J Psychiatr Res.* 1997;31(6):635–643.
12. Kety SS. Schizophrenic illness in the families of schizophrenic adoptees: findings from the Danish national sample. *Schizophr Bull.* 1972;14(2):217–222.
13. Snyder SH. Turning off neurotransmitters. *Cell.* 2006;125(1):13–15.
14. Creese I, Burt DR, Snyder SH. Dopamine receptor binding predicts clinical and pharmacological potencies of antischizophrenic drugs. *Science.* 1976;192(4238):481–483.
15. Seeman P, Lee T. Antipsychotic drugs: direct correlation between clinical potency and presynaptic action on dopamine neurons. *Science.* 1975;188(4194):1217–1219.
16. De Camilli P, Carew TJ. Nobel celebrates the neurosciences. Modulatory signaling in the brain. *Cell.* 2000;103(6):829–833.
17. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders. ed 4, text revision.* Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.
18. Geschwind N. Mechanisms of change after brain lesions. *Ann N Y Acad Sci.* 1985;457:1–11.
19. Fleischman J. *Phineas Gage: a gruesome but true story about brain science.* Boston: Houghton Mifflin; 2002.
20. Corkin S. What's new with the amnesic patient H.M. *Nat Rev.* 2002;3(2):153–160.
21. Gur RE, Calkins ME, Gur RC, et al. The consortium on the genetics of schizophrenia: neurocognitive endophenotypes. *Schizophr Bull.* 2007;33(1):49–68.
22. Hariri AR, Weinberger DR. Imaging genomics. *Br Med Bull.* 2003;65:259–270.
23. Dougherty DD, Rauch SL, Rosenbaum JF. *Essentials of neuroimaging for clinical practice.* Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2004.
24. Cunningham MO, Hunt J, Middleton S, et al. Region-specific reduction in entorhinal gamma oscillations and parvalbumin-immunoreactive neurons in animal models of psychiatric illness. *J Neurosci.* 2006;26(10):2767–2776.
25. deRegnier RA. Neurophysiologic evaluation of early cognitive development in high-risk infants and toddlers. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2005;11(4):317–324.
26. Haber SN, Rauch SL. Neurocircuitry: a window into the networks underlying neuropsychiatric disease. *Neuropsychopharmacology.* 2010;35(1):1–3: [Epub 2009/12/17].

27. George MS, Aston-Jones G. Noninvasive techniques for probing neurocircuitry and treating illness: vagus nerve stimulation (VNS), transcranial magnetic stimulation (TMS) and transcranial direct current stimulation (tDCS). *Neuropsychopharmacology*. 2010;35(1):301–316.
28. Camprodon JA, Zohary E, Brodbeck V, et al. Two phases of V1 activity for visual recognition of natural images. *J Cogn Neurosci*. 2010;22(6):1262–1269: [Epub 2009/05/06].
29. Pascual-Leone A, Walsh V, Rothwell J. Transcranial magnetic stimulation in cognitive neuroscience—virtual lesion, chronometry, and functional connectivity. *Curr Opin Neurobiol*. 2000;10(2):232–237.
30. Paus T. Inferring causality in brain images: a perturbation approach. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2005;360(1457):1109–1114: [Epub 2005/08/10].
31. Plum F. Prospects for research on schizophrenia. 3. Neurophysiology. Neuropathological findings. *Neurosci Res Program Bull*. 1972;10(4):384–388.
32. Kapur S, Mamo D. Half a century of antipsychotics and still a central role for dopamine D2 receptors. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2003;27(7):1081–1090.
33. Coyle JT, Tsai G, Goff D. Converging evidence of NMDA receptor hypofunction in the pathophysiology of schizophrenia. *Ann N Y Acad Sci*. 2003;1003:318–327.
34. Schildkraut JJ. The catecholamine hypothesis of affective disorders. A review of supporting evidence. *Int J Psychiatry*. 1967;4(3):203–217.
35. LeDoux J. The emotional brain, fear, and the amygdala. *Cell Mol Neurobiol*. 2003;23(4–5):727–738.
36. Bear MF, Huber KM, Warren ST. The mGluR theory of fragile X mental retardation. *Trends Neurosci*. 2004;27(7):370–377.
37. Cowan WM, Kopnisky KL, Hyman SE. The human genome project and its impact on psychiatry. *Annu Rev Neurosci*. 2002;25:1–50.
38. Tanzi RE, Bertram L. Twenty years of the Alzheimer’s disease amyloid hypothesis: a genetic perspective. *Cell*. 2005;120(4):545–555.
39. Hill RS, Walsh CA. Molecular insights into human brain evolution. *Nature*. 2005;437(7055):64–67.
40. Amadio JP, Walsh CA. Brain evolution and uniqueness in the human genome. *Cell*. 2006;126(6):1033–1035.

41. Mirnics K, Levitt P, Lewis DA. Critical appraisal of DNA microarrays in psychiatric genomics. *Biol Psychiatry*. 2006;60(2):163–176.
42. Gordon JA, Hen R. Genetic approaches to the study of anxiety. *Annu Rev Neurosci*. 2004;27:193–222.
43. Meaney MJ, Szyf M. Environmental programming of stress responses through DNA methylation: life at the interface between a dynamic environment and a fixed genome. *Dialogues Clin Neurosci*. 2005;7(2):103–123.
44. Pascual-Leone A, Amedi A, Fregni F, et al. The plastic human brain cortex. *Ann Rev Neurosci*. 2005;28:377–401: [Epub 2005/07/19].
45. Cramer SC, Sur M, Dobkin BH, et al. Harnessing neuroplasticity for clinical applications. *Brain*. 2011;134(Pt 6):1591–1609: [Epub 2011/04/13].
46. Warner-Schmidt JL, Duman RS. Hippocampal neurogenesis: opposing effects of stress and antidepressant treatment. *Hippocampus*. 2006;16(3):239–249.
47. Rapoport JL, Castellanos FX, Gogate N, et al. Imaging normal and abnormal brain development: new perspectives for child psychiatry. *Aust N Z J Psychiatry*. 2001;35(3):272–281.
48. Webb SJ, Monk CS, Nelson CA. Mechanisms of postnatal neurobiological development: implications for human development. *Dev Neuropsychol*. 2001;19(2):147–171.
49. Thompson RA, Nelson CA. Developmental science and the media. Early brain development. *Am Psychol*. 2001;56(1):5–15.
50. Huttenlocher PR, De Courten C, Garey LJ, et al. Synaptic development in human cerebral cortex. *Int J Neurol*. 1982;16-17:144–154.
51. Kreek MJ, Nielsen DA, Butelman ER, et al. Genetic influences on impulsivity, risk taking, stress responsivity and vulnerability to drug abuse and addiction. *Nat Neurosci*. 2005;8(11):1450–1457.
52. Hyman SE, Malenka RC, Nestler EJ. Neural mechanisms of addiction: the role of reward-related learning and memory. *Annu Rev Neurosci*. 2006;29:565–598.
53. Hulse GK, Lautenschlager NT, Tait RJ, et al. Dementia associated with alcohol and other drug use. *Int Psychogeriatr*. 2005;17(Suppl. 1):S109–S127.
54. Mesulam MM. *Principles of behavioral and cognitive neurology*. ed 2. New York: Oxford University Press; 2000.

55. Kontos N, Camprodon JA. Functional neuroanatomy. In: Stern TA, Herman JB, Gorrindo T, eds. *The Massachusetts General Hospital psychiatry update and board preparation*. ed 3. Boston: MGH Psychiatry Academy; 2012:283–286.
56. Schmahmann JD. An emerging concept. The cerebellar contribution to higher function. *Arch Neurol*. 1991;48(11):1178–1187.
57. Cullen TJ, Walker MA, Parkinson N, et al. A postmortem study of the mediodorsal nucleus of the thalamus in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2003;60(2–3):157–166.
58. Heckers S. Neuropathology of schizophrenia: cortex, thalamus, basal ganglia, and neurotransmitter-specific projection systems. *Schizophr Bull*. 1997;23(3):403–421.
59. Graybiel AM. The basal ganglia: learning new tricks and loving it. *Curr Opin Neurobiol*. 2005;15(6):638–644.
60. Saper CB, Cano G, Scammell TE. Homeostatic, circadian, and emotional regulation of sleep. *J Comp Neurol*. 2005;493(1):92–98.
61. Ramon y Cajal S. *Histology of the nervous system of man and vertebrates*. New York: Oxford University Press; 1995.
62. Lopez-Munoz F, Boya J, Alamo C. Neuron theory, the cornerstone of neuroscience, on the centenary of the Nobel Prize award to Santiago Ramon y Cajal. *Brain Res Bull*. 2006;70(4–6):391–405.
63. Ongur D, Drevets WC, Price JL. Glial reduction in the subgenual prefrontal cortex in mood disorders. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998;95(22):13290–13295.
64. Rauschka H, Colsch B, Baumann N, et al. Late-onset metachromatic leukodystrophy: genotype strongly influences phenotype. *Neurology*. 2006;67(5):859–863.
65. Hakak Y, Walker JR, Li C, et al. Genome-wide expression analysis reveals dysregulation of myelination-related genes in chronic schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001;98(8):4746–4751.
66. Girault JA, Greengard P. The neurobiology of dopamine signaling. *Arch Neurol*. 2004;61(5):641–644.
67. Arnsten AF, Ramos BP, Birnbaum SG, et al. Protein kinase A as a therapeutic target for memory disorders: rationale and challenges. *Trends Mol Med*. 2005;11(3):121–128.
68. Gould TD, Picchini AM, Einat H, et al. Targeting glycogen synthase kinase-3 in the CNS: implications for the development of new treatments for mood disorders. *Curr Drug Targets*. 2006;7(11):1399–1409.

69. Luttrell LM. Transmembrane signaling by G protein-coupled receptors. *Methods Mol Biol.* 2006;332:3–49.
70. Kew JN, Kemp JA. Ionotropic and metabotropic glutamate receptor structure and pharmacology. *Psychopharmacology (Berl).* 2005;179(1):4–29.
71. Selcher JC, Weeber EJ, Varga AW, et al. Protein kinase signal transduction cascades in mammalian associative conditioning. *Neuroscientist.* 2002;8(2):122–131.
72. Gould TD, Manji HK. Glycogen synthase kinase-3: a putative molecular target for lithium mimetic drugs. *Neuropsychopharmacology.* 2005;30(7):1223–1237.
73. Herdegen T, Leah JD. Inducible and constitutive transcription factors in the mammalian nervous system: control of gene expression by Jun, Fos and Krox, and CREB/ATF proteins. *Brain Res Brain Res Rev.* 1998;28(3):370–490.
74. Thome J, Sakai N, Shin K, et al. cAMP response element-mediated gene transcription is upregulated by chronic antidepressant treatment. *J Neurosci.* 2000;20(11):4030–4036.
75. Turalba AV, Leite-Morris KA, Kaplan GB. Antipsychotics regulate cyclic AMP-dependent protein kinase and phosphorylated cyclic AMP response element-binding protein in striatal and cortical brain regions in mice. *Neurosci Lett.* 2004;357(1):53–57.
76. Carlezon Jr WA, Duman RS, Nestler EJ. The many faces of CREB. *Trends Neurosci.* 2005;28(8):436–445.
77. Gaiddon C, Loeffler JP, Larmet Y. Brain-derived neurotrophic factor stimulates AP-1 and cyclic AMP-responsive element dependent transcriptional activity in central nervous system neurons. *J Neurochem.* 1996;66(6):2279–2286.
78. Blum R, Konnerth A. Neurotrophin-mediated rapid signaling in the central nervous system: mechanisms and functions. *Physiology (Bethesda).* 2005;20:70–78.
79. Neves-Pereira M, Cheung JK, Pasdar A, et al. BDNF gene is a risk factor for schizophrenia in a Scottish population. *Mol Psychiatry.* 2005;10(2):208–212.
80. Neves-Pereira M, Mundo E, Muglia P, et al. The brain-derived neurotrophic factor gene confers susceptibility to bipolar disorder: evidence from a family-based association study. *Am J Hum Genet.* 2002;71(3):651–655.
81. Schumacher J, Jamra RA, Becker T, et al. Evidence for a relationship between genetic variants at the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) locus and major depression. *Biol Psychiatry.* 2005;58(4):307–314.
82. Bossy-Wetzell E, Schwarzenbacher R, Lipton SA. Molecular pathways to neurodegeneration. *Nat Med.* 2004;10(Suppl.):S2–S9.

83. Reisberg B, Doody R, Stoffler A, et al. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2003;348(14):1333–1341.
84. Rowlett JK, Cook JM, Duke AN, et al. Selective antagonism of GABA_A receptor subtypes: an in vivo approach to exploring the therapeutic and side effects of benzodiazepine-type drugs. *CNS Spectr*. 2005;10(1):40–48.
85. Gervasi N, Monnier Z, Vincent P, et al. Pathway-specific action of gamma-hydroxybutyric acid in sensory thalamus and its relevance to absence seizures. *J Neurosci*. 2003;23(36):11469–11478.
86. Goldman-Rakic PS. The cortical dopamine system: role in memory and cognition. *Adv Pharmacol*. 1998;42:707–711.
87. Mattay VS, Goldberg TE, Fera F, et al. Catechol O-methyltransferase Val158Met genotype and individual variation in the brain response to amphetamine. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003;100(10):6186–6191.
88. Jolin EM, Weller EB, Weller RA. Velocardiofacial syndrome: is there a neuropsychiatric phenotype? *Curr Psychiatry Rep*. 2006;8(2):96–101.
89. Nestler EJ, Alreja M, Aghajanian GK. Molecular control of locus coeruleus neurotransmission. *Biol Psychiatry*. 1999;46(9):1131–1139.
90. Arango V, Underwood MD, Mann JJ. Serotonin brain circuits involved in major depression and suicide. *Prog Brain Res*. 2002;136:443–453.
91. Meltzer HY. The role of serotonin in antipsychotic drug action. *Neuropsychopharmacology*. 1999;21(2 Suppl.):106S–115S.
92. Hornung JP. The human raphe nuclei and the serotonergic system. *J Chem Neuroanat*. 2003;26(4):331–343.
93. Verrico CD, Miller GM, Madras BK. MDMA (Ecstasy) and human dopamine, norepinephrine, and serotonin transporters: implications for MDMA-induced neurotoxicity and treatment. *Psychopharmacology (Berl)*. 2007;189(4):489–503.
94. Hariri AR, Drabant EM, Munoz KE, et al. A susceptibility gene for affective disorders and the response of the human amygdala. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62(2):146–152.
95. Pezawas L, Meyer-Lindenberg A, Drabant EM, et al. 5-HTTLPR polymorphism impacts human cingulate-amygdala interactions: a genetic susceptibility mechanism for depression. *Nat Neurosci*. 2005;8(6):828–834.

96. Bockaert J, Claeysen S, Becamel C, et al. Neuronal 5-HT metabotropic receptors: fine-tuning of their structure, signaling, and roles in synaptic modulation. *Cell Tissue Res.* 2006;326(2):553–572.
97. Cummings JL. Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2004;351(1):56–67.
98. Witkin JM, Nelson DL. Selective histamine H3 receptor antagonists for treatment of cognitive deficiencies and other disorders of the central nervous system. *Pharmacol Ther.* 2004;103(1):1–20.
99. Caspi A, Moffitt TE. Gene-environment interactions in psychiatry: joining forces with neuroscience. *Nat Rev.* 2006;7(7):583–590.
100. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, et al. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science.* 2003;301(5631):386–389.
101. Petronis A, Gottesman II, Crow TJ, et al. Psychiatric epigenetics: a new focus for the new century. *Mol Psychiatry.* 2000;5(4):342–346.
102. Meaney MJ, Szyf M. Maternal care as a model for experience-dependent chromatin plasticity? *Trends Neurosci.* 2005;28(9):456–463.
103. Carey N, La Thangue NB. Histone deacetylase inhibitors: gathering pace. *Curr Opin Pharmacol.* 2006;6(4):369–375.
104. Gottlicher M. Valproic acid: an old drug newly discovered as inhibitor of histone deacetylases. *Ann Hematol.* 2004;83(Suppl. 1):S91–S92.