



■ ■ ■ **Simposio Gador** ■ ■ ■

Hombre violentado y mundo violento

*De la inhibición de la acción
a la agresividad desesperada*

*Inhibición de la acción
y neurobiología del comportamiento*

Carlos Soria

Especialista en Psiquiatría y Farmacología

Director del Instituto de Biociencias "Henri Laborit"

Presidente de la Asociación Argentina de Psicofarmacología

La Adaptación Social y sus Fracasos:

Cuando el porvenir está en la infancia

Carolina Remedi

Psiquiatra Infanto-Juvenil

Subdirectora del Instituto de Biociencias "Henri Laborit"



La violencia como experiencia social cotidiana, se ha transformado en uno de los factores de estrés y vulnerabilidad con mayor peso sanitario en casi todas las sociedades del orbe.

La violencia y sus diferentes maneras de expresarse, nos han conducido, en muchos casos, al fracaso de las estrategias adaptativas individuales donde la regulación interna se torna patógena y padecemos las consecuencias del nocivo estrés crónico.

Vivimos englobados y rodeados de un entorno social, muchas veces violento, que es imposible ignorar y donde es frecuente observar manifestaciones individuales de lo que Laborit denominaba la Inhibición de la Acción: sujetos agresivos, ansiosos y angustiados.

El fenómeno vital de la violencia en nuestra especie fue elegido como eje central del último Congreso de la Asociación de Psiquiatras Argentinos (APSA-Mar del Plata-4/2006).

En ese marco, Gador organizó el Simposio:

“Hombre violentado y mundo violento”

De la inhibición de la acción a la agresividad desesperada.

En esta primera parte de la edición de ese Simposio, dos prestigiosos investigadores de la neurobiología del comportamiento y actualmente directores del Instituto de Biociencias “Henri Laborit”, abordan complementariamente aspectos centrales del procesamiento del estrés y de la agresividad como factores relevantes en la génesis y precipitación de las llamadas patologías de la Civilización, las enfermedades ligadas al estrés.

El Profesor Dr. Carlos Soria en su trabajo “Inhibición de la acción y neurobiología del comportamiento” realiza una interesantísima actualización conceptual de los aportes del genial H. Laborit, en el nuevo escenario epigenético, el denominado punto intermedio de la relación entre genoma y ambioma, que el Dr. Soria define como “la encarnación del entorno”, el ámbito de los fenotipos intermedios.

Es en ese escenario epigenético donde los autores encuentran localizada la posibilidad del enfermar pero también, felizmente, la posibilidad de actuar terapéuticamente.

La Dra. Carolina Remedi, por su parte, nos presenta: “La Adaptación Social y sus fracasos”, donde desarrolla los factores del desarrollo relevantes en la génesis y la expresividad de la agresividad humana patológica.

Entendiendo conceptos y aportes como el de la vulnerabilidad temperamental y profundizando en algunas de las patologías del entorno como el Maltrato Infantil, comprenderemos, tal vez mejor, las secuelas sociales de los fracasos adaptativos individuales.

Gador agradece muy especialmente, a los autores intelectuales de esta nueva contribución informativa y científica, invitando también a los lectores a visitar www.gador.com.ar/iyd donde, dentro de la línea PSYline, podrán completar la lectura de éstos y otros importantes aportes realizados anteriormente en la línea de información que nos ocupa.



Hombre violentado y mundo violento

De la inhibición de la acción a la agresividad desesperada

Inhibición de la acción y neurobiología del comportamiento

Carlos Soria

Especialista en Psiquiatría y Farmacología

Director del Instituto de Biociencias "Henri Laborit"

Presidente de la Asociación Argentina de Psicofarmacología

Mi exposición se centrará en cinco ejes que recorren y amplían las ideas de Henri Laborit sobre neurobiología del comportamiento e inhibición de la acción. Lo haremos desde una perspectiva evolutiva, enfatizando que los seres humanos funcionamos como sistemas abiertos destinados a procesar energía e información, constituidos en niveles progresivos de organización, en los cuales la acción y su opuesto, la inhibición de la acción, juegan un rol central en la preservación del equilibrio interior.

Evolutivamente, nuestro origen se ubica en el mar, unos cuatro mil millones de años atrás. El mar era, por entonces, un conglomerado de elementos orgánicos que, impulsados por la energía solar o el rayo, se iban combinando hasta que apareció una molécula, el ADN, dotada de una propiedad que no poseían sus predecesoras: la de autoduplicarse, esto es, la de generar réplicas vastas de sí misma. Podemos imaginar a esa célula en el mar primitivo,

tomando lo que necesitaba y excretando lo que le sobraba, en perfecto equilibrio consigo misma y con el entorno. Las necesidades adaptativas la obligaron a crecer, a ampliarse y, dado que su superficie crecía al cuadrado y su contenido en forma cúbica, debió dividir tareas y optar por la especialización: se hizo pluricelular. La célula que quedó en el centro del sistema ya no tuvo acceso directo al mar. Necesitó crear un sistema de bomba y cañerías -un esbozo de sistema cardiovascular- que trajera lo que le faltaba y llevara lo que le sobraba a fin de preservar estables las condiciones de su medio interior. Pero antes de eso, debió crear un sistema de señales internas que le indicase qué sobraba y qué faltaba, un sistema nervioso. Allá, en la noche de los tiempos, hace cuatro mil millones de años, el sistema nervioso tenía una función: preservar el equilibrio interior. ¿Y cómo lo hacía?, a través de la acción. El primer estímulo, el único importante, es



el estímulo interior. Se responde a él con la acción a fin de preservar el equilibrio interior. Evolucionamos. Al sistema de señales rápidas, electroquímicas (el sistema nervioso) adicionamos otro de señales más lentas y acuosas, el endocrino y luego, uno más, que permitiera distinguir propio de ajeno, el sistema inmunológico. Los tres acompasadamente funcionando con una premisa fundamental: preservar las condiciones estables del medio interior (Claude Bernard), la homeostasis (Cannon) o el principio del placer (Freud), esto es, el equilibrio. Cuatro mil millones de años después, esa función no cambió: funcionamos -metabolizamos, actuamos, pensamos, todas formas de acción- para preservar nuestro equilibrio interior.

Procesamos energía. A nivel termodinámico operamos como sistemas abiertos "...en los que la energía fotónica solar circula" (Prigogine, 1974). El orden viviente proviene del desorden progresivo de la masa solar. Somos materia cósmica capaz de conciencia, como gustaba señalar Carl Sagan. Las algas verde-azules que poblaban el mar primitivo captaron la energía emergente de la entropía solar y, clorofila mediante, convirtieron la energía lumínica del sol en energía química, con la cual fabricaron moléculas complejas -depósitos transitorios de la energía solar-. En el proceso liberaron oxígeno y dotaron al cielo de su color azul. La energía química almacenada como ATP se liberó como energía mecánica y ésta se convirtió en acción. Pasaje y transmutación de la energía solar, eso es la evolución. De plantas a herbívoros, carnívoros y omnívoros en la espiral evolutiva. Fue nuestra respuesta

adaptativa a los cambios del entorno siempre en procura de preservar nuestro equilibrio interior.

A nivel energético, nos rige la segunda ley de la termodinámica que propugna que: "Todo sistema cerrado tiende del orden al caos" por lo que estamos condenados a la apertura e interrelación. Nuestras células beben orden del entorno. El interactuar promueve bienestar, el aislamiento propicia enfermedad.

Somos el resultado provisional de una larga sucesión de especies. Nuestro cercano pariente, el chimpancé, comparte con nosotros el 98,6% de sus genes. Lo importante es ese 1,4% diferencial. El ángulo órbita-frontal del chimpancé es cerradamente agudo, en el hombre se rectifica, es de 90°. Una masa de neuronas, el lóbulo frontal, empuja el hueso hacia adelante y nos hace orgullosamente humanos, nos permite futurizar. "Somos el animal que se preocupa", el chimpancé parece habitar un gozoso presente, puede sentir angustia, pero no ansiedad. No tiene bienes de renta, no paga aportes jubilatorios, no le inquieta la inestabilidad laboral. La previsión nace del lóbulo frontal, pero también el temor. Paul Mc Lean ha estudiado esta evolución cerebral y habla del cerebro trino. Un cerebro que es uno y tres a la vez. Distingue un primer cerebro, reptiliano o programador, filogenéticamente el más antiguo, genéticamente determinado e inmodificable, sede de los instintos que aseguran al animal y a la especie la conservación y del que emergen los comportamientos simples: comer, beber y copular. La evolución añadió a éste, un segundo cerebro, el paleomamífero, sede de memoria y afectividad,



que aporta la posibilidad de modificar lo instintivo en función de la experiencia y luego, uno más -el cerebro neomamífero- el privativamente humano, que concede la función de imaginar. Las asociaciones funcionales entre el segundo y tercer cerebro nos conceden la posibilidad de reunir restos mnémicos afectivamente coloreados para crear, abstraer y simbolizar. El cerebro como lo conocemos hoy es, entonces, un adaptador evolutivo diseñado para ser modificado por la experiencia. Anatómicamente integrado por 100 billones de neuronas (10^{11}), un diez seguido de once ceros, sostenidas por un trillón de células gliales y dividido en 100 áreas histológicas. Nacemos con esa dotación neuronal, 100 billones. Si dividimos esa cifra por los 9 meses de embarazo, veremos que se forman en el antro materno, 250.000 neuronas por minuto que, además de formarse, deben migrar para ocupar el lugar donde ejercerán su función. Cualquier alteración en este programa de creación-migración generará un trastorno del neurodesarrollo, principal reservorio de patología mental.

Desde el nacimiento y hasta los dos años y medio o tres años, cada neurona se vinculará con las vecinas entre una y 10.000 veces, en función del grado de estimulación que el sistema nervioso reciba desde el entorno, en un proceso de neuroplasticidad. Un ambiente enriquecido dotará al cerebro del bebé de 10^{13} sinapsis (un 10 seguido de 13 ceros), en los que se engramarán los patrones de respuestas a estímulos, esto es, la posibilidad de responder adecuadamente a la sucesión cambiante de entornos, en las que discurrirá su existencia. En otros

términos, dispondrá de la capacidad de responder a situaciones novedosas de modo eficaz. Un entorno empobrecido dejará tras de sí un repertorio limitado de conductas y una acotada capacidad de adaptación, traducido en respuestas estereotipadas, pobreza de recursos y creatividad. A los conceptos de neurodesarrollo y neuroplasticidad se sumó recientemente el de neuroadaptación, nuestro cerebro está permanentemente transformándose. Y esta transformación se traduce en el procesamiento de información. El flujo de información en el sistema nervioso puede explicarse por la teoría de conjuntos. Un conjunto es una cantidad de elementos que guardan entre sí relaciones, estas relaciones son una puesta-en-forma, o in-forma o información. Distinguimos una información-estructura que establece en forma cada nivel de organización desde el átomo a la especie, de la información-circulante, la que fluye de un nivel de organización a otro y permite la coherencia del conjunto de los sistemas (Laborit, 1974). Lo que llamamos psiquis, o mente, es información circulando por niveles crecientes de organización. No es ni masa ni energía, pero requiere de elementos másico-energéticos para su sostén, tres minutos sin oxígeno, o una hipoglucemia circunstancial evaporan del cerebro la función fundamental: procesar y almacenar información. Así, por el nivel atómico, molecular, de la reacción enzimática, de la cadena metabólica, de la célula, el tejido, los sistemas, el individuo, la comunidad y la biosfera, circulan energía e información por niveles crecientes de organización. Vinculados entre sí por mecanismos cibernéticos de regulación-contra-



rregulación, de feed-back o en lenguaje de Laborit, de servomecanismos. Cada sistema es regulado y regula a parte de la totalidad. Reduccionismo es ignorar el regulador externo a cada nivel de organización. Lo intuían los alquimistas al plantear “*sicut sicuris sic inferius*” (así en lo grande como en lo pequeño). La dilucidación del genoma humano concluyó en la valoración de su contrarregulador, el ambioma, la influencia epigenética, ambiental. El viejo dilema de cómo *natura nurtura conumdrum* (cómo naturaleza y entorno se entrelazan en la individualidad) se centra hoy en el estudio de los endofenotipos, o fenotipos intermedios, que intentan explicar cómo y dónde el entorno se encarna en el sujeto, cómo y dónde se da el encuentro entre lo genéticamente disposicional y el contexto que permite o inhibe su expresión. ¿Qué aprendimos del genoma humano? Aprendimos que los genes no son islas, que forman parte de una confederación llamada cuerpo y que hay, incluso, genes sociales, que participan directamente a través de los sistemas de integración: sistema nervioso, endocrino e inmunológico. Como ejemplo y paradigma el cortisol: en el cromosoma 10, un gen, el CYP17 promueve que una enzima convierta el colesterol en cortisol, testosterona y estradiol. El cortisol por sí mismo alcanza para refutar el dualismo mente-cuerpo cartesiano: participa en todos los sistemas del organismo, integra el cuerpo y la mente y sus aumentos y descensos pueden alterar la configuración del cerebro. En suma: somos sistemas destinados a procesar y almacenar información, lo hemos hecho lentamente, por milenios, en los genes, a

través de un sistema digital bidireccional hasta que las exigencias adaptativas nos obligaron a almacenar información con mayor velocidad en el cerebro, como un sistema analógico tridimensional. Cuando a la exigencia de velocidad se sumó la necesidad de almacenar y procesar grandes volúmenes de información comenzamos a hacerlo de modo extracorporal: el libro, la biblioteca, el ordenador. Recapitulando: somos sistemas integrados y sometidos a regulación exterior. Ahora bien: ¿quién está al mando?, ¿quién gobierna la totalidad? Podemos decir que los genes mandan, pero ellos dependen de su expresividad, de su activación o desactivación la que está determinada por su relación con el entorno.

El entorno es aleatorio y contingente. ¿El cerebro?, depende de la información que los órganos de los sentidos le traen del mundo exterior y, más aún, depende de la cognición (cómo procesa, evalúa y responde a esa información) y la cognición misma depende de procesos conscientes e inconscientes infiltrados de afectividad y determinados, a su vez, por la historia infantil. Claramente nadie está al mando. Si los genes pueden afectar al cerebro y el cerebro a los genes, entonces, la causalidad es circular.

En ese interjuego de genes y ambiente se ubica la epigenética, buscando explicar los misterios de la expresividad. Por qué, por ejemplo, en dos gemelas monocigóticas, portadoras del gen BCRA 1/2 -nacidas con predisposición al cáncer de mama u ovario- una se afecta a los 25 años y otra a los 75. El territorio de trabajo es esencialmente mole-



cular, buscando develar las vestiduras bioquímicas que lleva el ADN desnudo, metafóricamente, un ropaje denso retarda o impide la expresión de un gen, uno translúcido facilita su expresividad. La epigenética, como los endofenotipos, es un puente entre lo disposicional y lo adquirido. Estamos comprendiendo cómo el ambiente “se hace carne” y también cómo “se hace gen”. El viejo concepto de una animalidad dada y contenida en los genes, de un mundo instintual que debíamos relegar a favor de nuestra humanización encuentra su refutación en la epigenética. No perdemos instintos o funciones: al evolucionar incorporamos más. Ilustrémoslo: en la evolución el bipedalismo precedió a la encefalización, y el crecimiento cerebral adoptó un patrón de trascendencia funcional: a mayor peso del cerebro relativo a la masa corporal obtenida en la adultez, mayor capacidad flexible y plástica, esto es, mayor capacidad de memoria y aprendizaje. Al momento de nacer el chimpancé y el ser humano tienen cerebros de tamaños similares, ambos pesan 350 gr. En la adultez el cerebro del mono alcanzará un peso total de 450 gr. y el del humano promedio 1400 gr. De tal modo que un chimpancé llega al mundo con el 60-65% de su cerebración final y un ser humano, con sólo el 20 al 25% del total, quedando el 75% restante a formarse fuera del antro materno y en directa relación con los aportes del entorno. De tal suerte: la genética direcciona y su interacción con el entorno determina. Los planos, los genes, son esenciales para construir, pero los materiales y la dirección técnica, el epigenoma, determinarán la calidad de la construcción. ¿Y

cómo el ambiente se hace genoma? El lenguaje y la escritura nos pueden ilustrar. Hace 10 ó 12.000 años generamos la agricultura y la ganadería. Nos fijamos al suelo y aprendimos a vivir en comunidad. La convivencia impuso una necesidad: incrementar los flujos de información entre personas y creamos el lenguaje hablado. Incrementamos la información circulante para crear un organismo nuevo, el organismo social.

También creció la información-estructura para cimentar la estructura social. Las áreas de Wernicke y de Brocca dejaron en los cráneos de la época el relato paleontológico de esa adquisición. ¿Y por qué hablamos nosotros y no habló el chimpancé? Porque nosotros sufrimos una mutación. Hace 200.000 años el hombre adquirió su conformación anatómica moderna. En el cromosoma 7, un gen, el FOXP2 experimentó una mutación, dos cambios en el ADN nos otorgaron la posibilidad de efectuar movimientos finos en la boca, lengua, laringe y músculos faciales. Simultáneamente, activando y desactivando genes produjimos una proteína que activa los circuitos del lenguaje. Y ese lenguaje adquirió una gramática, que se incorporó a los genes y que fuera develada por Noam Chomsky al descubrir la semejanza de fondo de todas las lenguas y la existencia de una gramática humana universal, explicando cómo los genes dotan al cerebro de una capacidad especializada para aprender el lenguaje.

Corroboraba las intuiciones de William James “La conducta humana da muestras de poseer más instintos e instintos diferentes que los animales”, “Las



conductas complejas se adquieren añadiendo instintos a los de los antepasados, no sustituyendo instintos por el aprendizaje”.

Así fuimos mejorando nuestra capacidad de procesar información, no obstante, el cerebro sigue labo-
rando con su modo elemental: en lenguaje binario, el modo más simple de transmisión de datos: sí-no, 0-1. Esto supone que frente a un estímulo, una neurona puede operar de dos maneras: sí-no, 0-1. Si extrapolamos estos datos al estudio predictivo de la conducta humana, podríamos intentar determinar el número de configuraciones mentales posibles (la variedad de estados mentales). Supongamos, por ejemplo, la existencia de un sujeto dotado de 1 sola neurona, éste sería capaz, al menos, de dos estados mentales y en la vida cotidiana se caracterizaría por una monumental estupidez. Si tuviera dos neuronas, dispondría de 4 estados, si tres, de 8 estados, etc. Dado que tenemos 10^{11} neuronas, que establecen 10^{13} sinapsis, el número de configuraciones mentales posibles sería de $2^{10^{13}}$: lo que resulta en 2 multiplicado por sí mismo 10 billones de veces. La cifra es inabarcable. Cotejemos este dato con el número de partículas elementales (protones y electrones) que, estimamos, pueblan el universo 2^{1000} y tendremos idea de su inmensidad. De ahí la impredecibilidad de la conducta humana. Nunca existirá un gen que explique un rasgo de conducta dada su inconmensurable diversidad. Esto explica por qué nos sorprende con tanta frecuencia la conducta del prójimo o quedamos sorprendidos por nuestro propio actuar. También es sorprendente el esfuerzo que realiza la cultura para imponer

cierto rango promedio de comportamiento y un módico grado de predictibilidad. La teoría cuántica nos ha permitido comprender el mundo subatómico donde se dan sucesos mecanocuánticos que se pueden predecir probabilísticamente. Para comprender la conducta humana podemos apoyarnos en la teoría del caos: los sistemas caóticos están determinados pero, aunque conozcamos todos los determinantes de un sistema no es posible predecir qué curso tomarán. En los sistemas sencillos, una acción influye en las condiciones iniciales de la siguiente. Pequeños efectos se convierten en causas mayores. Los grandes cursos son predecibles, los detalles no. Como en el clima, lo único predecible en la conducta humana es que cambiará. A la exquisita variabilidad cerebral se le suma la especialización, ciertos grupos de neuronas se destacan por su velocidad. Tienen reducidísimo tamaño (diez milésimas de centímetro) y mayor velocidad de procesamiento de información. Responden a estímulos cuyo voltaje es una centésima menor. Su asociación genera microcircuitos electrónicos que incrementan la gama de reacciones y producen respuestas de alta especificidad. Con esto generamos vías de sistematización, de asociación. Nos centraremos en tres de ellas para explicar la acción y su inhibición.

En 1954, Olds y Milner describieron el haz medio del cerebro o haz de la recompensa, mediado por dopamina y noradrenalina, si en un animal -rata o mono- colocamos en esa vía un microelectrodo conectado a una fuente de baja intensidad ligada, a su vez, a una palanca que cuando se baja cierra



el circuito, el animal repetirá esta acción hasta el agotamiento. Memoriza la estrategia y la repite porque es placentera, genera una conducta de reforzamiento. Contrariamente, si el electrodo se sitúa sobre el haz de la punición, el sistema periventricular, mediado por acetilcolina (Hunsperger y De Molina, 1962), el animal recibe una descarga y evitará su reiteración. No lo volverá a tocar porque genera dolor. Su conducta cambiará, surgiendo agresividad. No hay malos, hay sufrientes y el dolor promueve la agresión. Las conductas que genera son la huida o la disposición para luchar. Esto en el mundo animal. En el ser humano se adiciona, evolutivamente, una tercera opción: la inhibición de la acción.

Hasta aquí teníamos dos opciones: gratificarnos y perpetuar la conducta que nos traía placer o huir de la causa que nos provocó dolor. En el hombre, por la complejidad de su cerebro se agrega una tercera opción: quedar detenidos sin poder actuar. Aquí es donde se pone en marcha el sistema inhibitorio de la acción, señalado por Laborit en 1972 -una vía asociativa mediada por acetilcolina y serotonina- que dispara un estado de espera en tensión, que pondrá en marcha la cascada hipotálamo-hipofiso-adrenal y nos inundará de cortisol, la hormona del estrés. Tenemos pulsiones, un Ello psicoanalítico que nos impulsa a actuar, pero también un Superyo que impide la acción, porque “no se debe”, “no se puede”, o “no está bien”. Es el precio que pagamos por vivir en sociedad. Por nuestro acceso y existencia en un marco cultural. Ejemplifiquémoslo: “estoy harto de mi jefe” y “lo mandaré a pasear”,

es cuando utilizamos el lenguaje potencial. Pero no puedo actuar porque temo las consecuencias de mi acción. El desempleo, la pobreza, el desamparo me amenazan desde mi imaginación. O pueden volverse realidad si ejecuto tal acción. Y allí estoy, en inhibición e inundado de cortisol. Si puedo huir de esta situación libero adrenalina y restauro mi equilibrio interior. Si consigo una salida creativa puedo, incluso, obtener placer. En ambos casos habré frenado, por contrarregulación, la liberación de cortisol. Si no puedo actuar, por coerción externa o interior, entro en inhibición de la acción y la situación biológica -por feed-backs positivos- se perpetuará y padeceré alguna de las llamadas enfermedades de la civilización, o como preferimos nominarlas, las enfermedades del control, porque son proporcionales a las variables de su entorno que un sujeto pueda controlar. ¿Y cuáles son? Casi toda la patología ligada al estrés y la ansiedad. Laborit señalaba que no se puede producir un forúnculo en un tubo de ensayo. Un estafilococo aplicado en el brazo de tres sujetos diferentes, será neutralizado por su sistema defensivo, provocará un forúnculo o una septicemia mortal. El germen es lo de menos, el terreno es lo de más. Un sujeto inhibido o estresado estará inmunodeprimido por los excesos de cortisol. Liberará noradrenalina en lugar de adrenalina, aumentando en nueve veces el efecto vasoconstrictor y podrá sufrir hipertensión. Por esta vía, casi toda la patología psicósomática encuentra explicación.

¿Y qué podemos hacer frente a esto? Lo ideal sería modificar la realidad o -como decía Eliot- limitar el precio que pagamos por afrontarla.



En los estados de ansiedad se produce una activación del sistema nervioso simpático y, en el locus coeruleus (LC), principal sede de los cuerpos celulares de las neuronas noradrenérgicas, el número de disparos neuronales se incrementará. Singularmente, en ese nivel, las benzodiazepinas -los ansiolíticos por excelencia- no muestran actividad, en tanto que la clonidina, los IMAOs, los tricíclicos y los betabloqueantes logran disminuir su activación.

¿Qué sucede allí? Conocíamos que las benzodiazepinas producían una modulación alostérica de las vías gabaérgicas cuya traducción funcional era un alivio de la ansiedad psíquica. Luego vimos algo más: las benzodiazepinas de alta potencia (BAP), alprazolam, clonazepam y en menor medida lorazepam, conseguían, tras un tiempo de administración, un efectivo control en los disparos del LC y, por consiguiente, un alivio en los síntomas somáticos de la ansiedad.

¿Y cómo ejercían su actividad? Como lo hacen los ISRS (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina), a través de fenotipos intermedios -de endofenotipos-: la respuesta antipánico de los ISRS es paralela a la normalización de la disfunción noradrenérgica.

La regulación descendente del receptor 5-HT_{1A}, un rasgo diferencial de las BAP, conduce a que una molécula inicialmente gabaérgica, (las seis horas iniciales del alprazolam, por ejemplo) sea más tarde moduladora de las vías serotoninérgicas y noradrenérgicas. Y lo pudimos comprobar por medios indirectos de evaluación. El producto final

de la degradación de la noradrenalina, el 3-metoxi-4-hidroxifeniletilglicol (MOPEG) se encuentra aumentado en los estados de ansiedad. Lo podemos mensurar en el LCR, sangre, orina y más recientemente, en saliva. Contrariamente, en los estados depresivos resultantes de elevaciones prolongadas del cortisol tiende a descender. Yamada, comprobó en 2005 que, sujetos que mostraban niveles iniciales de ansiedad elevada, en comparación con un grupo control, evaluados en la función cognitiva por el General Health Questionnaire, y midiendo MOPEG en saliva, mostraban tras una semana de tratamiento con alprazolam una reducción del MOPEG paralela a la mejora de su ansiedad. Las experiencias de Santagostino (1998) y las nuestras van en la misma dirección: el tratamiento prolongado con alprazolam se acompaña de un descenso del cortisol plasmático y urinario, descenso del ligamen plaquetario de serotonina, descenso de los niveles de MOPEG y elevación en los del ácido homovanílico (el catabolito final de dopamina), traducciones biológicas de lo objetivable en el plano conductual, un efecto general de desinhibición. Lo que nos lleva a postular que los sistemas catecolaminérgicos centrales aparecen involucrados en la respuesta al alprazolam, lo que constituiría un endofenotipo ligado a la ansiedad. Concluyendo: si la epigenética constituye la influencia de nuestro estilo de vida sobre los genes (Esteller, 2006), o la encarnación del entorno en nuestra interioridad, estos puentes entre genoma y ambioma (los endofenotipos compartidos, caracterizados por su inespecificidad) se pueden modificar. A tenor de estos



datos, alprazolam muestra actividad sobre la ansiedad psíquica en las primeras 6 horas de actividad, por su modulación gabaérgica. Desde allí en más, su eficacia sobre la ansiedad somática podría fundamentarse por su modulación de los endofenotipos serotoninérgicos y noradrenérgicos, cuya traducción final es cuantificable en los descensos de noradrenalina y cortisol, configurando, en el largo plazo, un perfil desinhibidor. ¿Estaremos en presencia de un modulador epigenético inespecífico por su capacidad de desinhibición? De comprobarse, dispondríamos de una droga transnosológica, por el amplio rango de su potencial indicación.

A modo de cierre, una reflexión. Existe vida en el planeta desde hace 4.000 millones de años. Desde entonces, el primer cerebro impone sus consignas de agresividad, territorialidad, conductas ritualizadas, establecimiento de jerarquías y estrategias de dominación. Hace apenas 200.000 años el segundo cerebro sumó memoria y afectividad y, sólo, hace 20.000 años el hombre comenzó a hablar. Si cotejamos las cifras, el valor del instinto -4.000 millones-abruma a los 20 mil de racionalidad. Tal vez por deformación profesional sobreestimamos el valor de las palabras que hasta aquí han servido para construir discursos que legitiman estrategias de dominación. Coartadas lógicas para nuestra dimensión irracional. Matamos en nombre de la vida, esclavizamos en nombre de la libertad, vamos a la guerra en nombre de la paz. Demasiados caminos conducen al hombre contemporáneo a la inhibición de la acción. ¿Cómo podemos facilitar la salida de esa situación? Otorgando a las personas la máxima

posibilidad de participación, de comunicación y de control de aquellas variables que tienen directa relación con su vida personal. Todo lo que permita al sujeto gratificación, será bienvenido, y todo lo que extinga dolor, en cualquiera de sus manifestaciones, recibirá nuestra bendición.

La biblia laica de la lengua española, el Quijote, señala: “Señor, las tristezas no se hicieron para las bestias sino para los hombres, pero si los hombres las sienten demasiado, se vuelven bestias”. Allí está la génesis de la agresividad desesperada que titula nuestra presentación.

“Sólo podemos hacer una medicina de urgencia. La verdadera medicina vendrá quizás en el próximo siglo, será una suerte de epidemiosociología hacer comprender a los hombres cómo funciona su cerebro, cómo funciona el del prójimo y cómo pueden establecer relaciones armoniosas entre sí”.



La Adaptación Social y sus Fracazos: *Cuando el porvenir está en la infancia*

Carolina Remedi

Psiquiatra Infanto-Juvenil

Subdirectora del Instituto de Biociencias "Henri Laborit"

En la exposición que sigue, haré referencia a los factores del desarrollo, relevantes en la génesis y la expresividad de la agresividad humana patológica. En Occidente, los trastornos psiquiátricos que prevalecen en la infancia y la adolescencia afectan al 15% de la población. Entre un 7 y un 8% de los mismos se expresan de manera severa y con alto grado de disfunción psicosocial.

La conducta agresiva es un problema social que se presenta en cualquier etapa del desarrollo humano y connota un papel importante en la interacción de todo ser humano. Definimos como "agresión" toda conducta caracterizada por una acción intencional, hecho de relevancia en la clínica pediátrica.

En el caso de los niños, la agresividad se presenta generalmente de manera directa, ya sea en forma de actos violentos físicos (patadas, peleas, robos, empujones, etc.), como verbales (insultos, malas palabras, etc); e indirecta, según la cual el niño agrede a los objetos de la persona que ha sido el origen del conflicto, o contenida, según la cual el niño gesticula, grita o produce expresiones faciales de frustración.

Es decir, que sea en su etiología u origen, la calidad o clase, la cantidad e impacto sobre sus víctimas, la violencia es de carácter heterogéneo.

En el desarrollo y continuidad de la agresividad infantil, tres son los hechos a considerar: el inicio temprano -etapa preescolar-, la manifestación física en la conducta y la perdurabilidad en el tiempo, predictores de otras patologías ulteriores en la edad adulta.

Cabe preguntarse, entonces, ¿cuáles serían los factores causales del desarrollo de la conducta agresiva? Las teorías acerca del comportamiento agresivo pueden esgrimirse en dos aspectos, siendo ellos referidos a los constructos génesis/epigénesis. ¿Existen individuos naturalmente agresivos?, ¿son malos desde el nacimiento o bien existen condiciones socio ambientales que incrementen o favorezcan la probabilidad de conductas agresivas en un sujeto?

Los conceptos vinculados a la psiquiatría del desarrollo temprano postulan la multifactorialidad en la génesis y epigénesis de las conductas agresivas. La conducta agresiva puede ser provocada, inhibida o suprimida estimulando ciertas partes del cerebro, alterando glándulas mediante hormonas ingiriendo sustancias o haciendo intervenciones quirúrgicas. El acervo genético (aneuploidía de los cromosomas sexuales, por ejemplo), implica un riesgo en el índice de psicopatología y criminalidad, pero en tanto propicia una disfunción intelectual y no



androgénica. Las hormonas, en especial la testosterona, se postulan como elementos aditivos de la conducta violenta, sea como organizadores del desarrollo cerebral (prenatalmente, defeminizándolo y masculinizándolo) o favoreciendo el desarrollo de masa muscular y el consiguiente desarrollo de fuerza. Las disfunciones o lesiones cerebrales, en especial las de localización frontotemporal, connotan una disfunción ejecutiva que incide en la adecuada función cognitiva, desarrollo lingüístico, habilidades sociales y razonamiento moral. Por último, un coeficiente intelectual que esté entre ocho y diez puntos por debajo del promedio, junto con los fenómenos dismadurativos en la adquisición de la lateralidad y de la dominancia cerebrales, proporcionan un suelo fértil para los desajustes adaptativos que se evidenciarán bajo los efectos del modelaje social y comunitario, que cincelarán ulteriormente la vida de estos niños en el camino hacia su adultez.

El desarrollo, como concepto funcional, supone nuevas competencias estructurales y funcionales en todos los niveles, que se expresan muy tempranamente en lo que llamamos temperamento o, como lo define Michel Thomas (1963), “esa primera tendencia hacia una determinada acción”, que se puede rastrear en la reactividad autonómica y en la capacidad de inhibición del sujeto. Tiene más de estructura heredada que de contexto vivencial, pero en tanto estructura heredada desde la memoria y el aprendizaje del sistema nervioso. El temperamento, como factor de vulnerabilidad o resiliencia en la formación de síntomas ligados a la conducta,

fue estudiado en una cohorte de niños seguidos durante veintidós años a partir del nacimiento, en el año 1956 en la ciudad de Nueva York, EE.UU., (*New York Longitudinal Study*, 1956; Thomas et al). Se describen en ese momento, tres categorías de temperamento: temperamento fácil, temperamento de reacción lenta y temperamento difícil. Los sujetos enrolados bajo esta última descripción, conocidos como “niños difíciles”, son los sujetos vulnerables a exhibir dificultades conductuales, en tanto manifiestan escasa empatía, son reactivos, de afectividad negativa, fácilmente distraíbles, imperersistentes en sus tareas, dispersos y excesivamente activos y agresivos.

Estos niños detentan dificultades en el condicionamiento, en el aprendizaje.

De la interacción entre ellos y el entorno socio-cultural, la familia se esgrime como el mayor responsable en el modelaje y refuerzo de conductas agresivas, hecho íntimamente vinculado al estilo disciplinario a que se somete al niño. De hecho, una inadecuada supervisión parental, vínculos caracterizados más por el rechazo que por el amor, disciplina excesiva así como ausencia de la misma, están entre los predictores más fuertes para el desarrollo de conductas delictivas en los hijos.

Una de las formas más extremas y paradigmáticas de estos modos de vínculos lo constituye el maltrato infantil, ejemplo de patología epigenética capaz de afectar irreversiblemente el desarrollo del cerebro y de la conducta.

¿Cuál es el impacto de ser repetidamente agredido por un ser querido?



Para poder entender los orígenes y el impacto de la violencia interpersonal, es esencial que consideremos cómo ésta altera o cambia al niño en desarrollo. El maltrato es una de las formas más graves de ataque a la integridad de sí mismo, de la persona. Las secuelas más serias se expresan en el neurodesarrollo y en la manifestación de trastornos psicopatológicos en la vida adulta, contribuyendo al muy difundido, aunque no tan bien entendido, “ciclo de la violencia”.

Quienes lo sufren son niños que quedan secuestrados socialmente, tienen problemas en la regulación afectiva, el apego, la vinculación interpares y son menos empáticos, reaccionando ante el malestar de los otros con miedo, ira y agresiones físicas: interpretando el comportamiento de los demás como hostil y provocador, por lo que tienden a justificar el uso de la violencia. Estas cicatrices biológicas quedan escritas en lo emocional, en lo cognitivo y en lo conductual. Este sería el fracaso del yo adaptativo, porque hay un daño cerebral que se da con este influjo ligado al estrés crónico permanentemente.

LA BIOLOGÍA ADQUIRIDA

La sorprendente capacidad del cerebro de desarrollarse, esto es, crecer, organizarse y funcionar en respuesta a experiencias en el curso del desarrollo, muestra que el mayor modificador de toda la conducta humana es la experiencia, siendo las experiencias tempranas las que determinan la trama neurobiológica del sujeto, permitiéndole así una increíble especialización social.

CUANDO SE ABREN VENTANAS DE OPORTUNIDAD

Existen períodos críticos durante el neurodesarrollo, en los que el cerebro se esculpe físicamente por la experiencia y en los que se requieren experiencias sensoriales específicas para la óptima organización y desarrollo de cualquier área del cerebro. El impacto del grave estrés ocasionado por el maltrato puede dejar improntas indelebiles en la estructura y función del SNC, suscitando una serie de efectos de cascada, moleculares y neurobiológicos, que dañan de manera irreversible el desarrollo neural ulterior.

El cerebro se desarrolla de un modo secuencial y jerárquico (desde el tallo cerebral a la corteza y dentro de un nivel de complejidad en el cual las áreas límbicas, subcorticales y corticales se organizan para modular, moderar y comandar sobre las áreas más primitivas, reactivas y excitadoras).

Aquellos estímulos que incrementen la actividad o reactividad del tallo cerebral (estrés traumático crónico), o que disminuyan la capacidad moderadora de las áreas límbicas o corticales (por ejemplo, maltrato, negligencia, abuso), aumentará la agresividad e impulsividad del individuo y su capacidad para exhibir violencia.

El estrés (...) ataca el hipocampo con hormonas asesinas que barren con sus neuronas y su memoria, Sapolsky, RM, 1995.



LAS CICATRICES DEL DOLOR...

El sistema límbico es un conjunto de núcleos cerebrales que regulan esencialmente las emociones y la memoria. El hipocampo y la amígdala, conforman dos de las regiones de mayor relevancia.

El hipocampo es central en la formación y recuperación de la memoria verbal y la memoria emocional, en tanto que la amígdala forma los contenidos emocionales de la memoria, es decir, se ocupa de los procesamientos afectivos.

El hipocampo aparece como sistema altamente vulnerable al estrés desde tres fuentes:

- Su desarrollo lento.
- Es sede de “neurogénesis” después del nacimiento.
- Es la región del cerebro de mayor densidad de receptores de cortisol -hormona del estrés-.

La exposición a la violencia crónica desarrollará una respuesta de miedo persistente que queda sellada bajo profundos cambios en la anatomía y en la fisiología del sistema límbico: tanto el hipocampo como la amígdala detentan disminución de su volumen en región izquierda, modificando la forma e inclusive matando las neuronas. A nivel amigdalino, se altera la estructura proteínica de las subunidades de los receptores GABA, con lo cual queda el suelo fértil para las tormentas eléctricas.

La neurofisiología y la neuroimagenología completan este *puzzle* de cicatrices demostrando también una disminución del hemisferio izquierdo y en la integración interhemisférica, menoscabando la conexión entre lo racional verbalizable y lo intuitivo-sensitivo, lo cual pauperiza la modulación de la experiencia y, sobre todo, disminuye la capacidad verbal para procesar experiencias cognitivas intensamente emocionales. El cuerpo calloso que conecta a los dos hemisferios también está disminuido.

El estrés en edad temprana se expresa como un AGENTE TÓXICO, que dificulta el progreso normal y ordenado del cerebro.

Las consecuencias de la irritabilidad límbica sume, de este modo, al hombre adulto vulnerado, a una activación generalizada maladaptativa del sistema de alarma, con síntomas que serían “exageraciones” de funciones apropiadas: hipervigilancia en vez de detección temprana del peligro; y evitación y reexperimentación en lugar de adaptación y supervivencia. La ansiedad, la depresión, la agresividad, la irritabilidad, la impulsión, la irrupción del dolor sin el recuerdo, sellan el destino de esta indefensión infantil.

Anteriormente decíamos que un rasgo que caracteriza el comportamiento de los niños víctimas del maltrato es la ira y agresión frente al malestar de otros, como si existiera “una decodificación equívoca del dolor ajeno”, que justifica la perpetuación de la violencia, deprivada de conciencia y de juicio moral.

Mathew Galvin, en los principios de la década de 1990 y en estudios ulteriores, habría propuesto que el maltrato infantil en períodos críticos para el



desarrollo, sobreestimulaba el sistema NA, posiblemente con una elevación inicial de su enzima limitante, seguida después por represión de la misma actividad enzimática reflejada periféricamente por un descenso de la actividad DBH (enzima involucrada en el paso de DA a NA). Las concentraciones de DBH en el plasma y en LCR se correlacionan sensiblemente, lo que sugiere que tanto la DBH plaquetaria como la del LCR tienen una fuente común -como la DBH cerebral- o, más aún, que los sistemas NA periféricos y centrales están coordinados. Ensayos en animales de experimentación y en humanos, han mostrado una disociación entre la DBH plasmática y los cambios catecolaminérgicos. Por lo tanto, si bien no se muestra útil como indicador de la respuesta simpática a estresores agudos, sí sería un plausible marcador inmunohistoquímico de aquéllos que inciden crónicamente, (por ej. maltrato, abuso, negligencia).

Volviendo a los trabajos de Galvin, los resultados fueron muy llamativos, dado que los niños que habrían sufrido maltrato antes de los tres años de edad, detentaban un retraso evolutivo e interferencias psicopatológicas -ligadas fundamentalmente a la conducta social- y menor actividad DBH, que aquellos que habían sido victimizados ulteriormente durante su desarrollo. En el seguimiento de estos niños se observó que manifestaban serios problemas en la construcción moral y en la adquisición de la conciencia, junto a una falta de reconocimiento de los valores de la autoridad y de los pares; hechos todos que requieren un sistema de inhibición comportamental que es mediado por la NA.

Sirva este ejemplo para comprender la multiplicidad de elementos que inciden en la construcción de una biografía humana.

Entender los principios del desarrollo permite resignificar la epidemiología de los desórdenes mentales del adulto, a la vez que dar una perspectiva dimensional e integral en el proceso dialógico entre génesis y epigénesis.

La sorprendente capacidad del cerebro de desarrollarse, esto es, crecer, organizarse y funcionar en respuesta a experiencias en el curso del desarrollo, muestra que el mayor modificador de toda la conducta humana es la experiencia, siendo las experiencias tempranas las que determinan la trama neurobiológica del sujeto, permitiéndole así una increíble especialización social.