

Inteligencia, mente y cerebro humano, entre realidades y distorsiones.

Enfoque interdisciplinario

Por Saúl Manuel; José Vicente Albor Guzmán; Negrete Díaz

**Inteligencia, mente y cerebro humano,
entre realidades y distorsiones**

Enfoque interdisciplinario

Saúl Manuel Albor Guzmán
José Vicente Negrete Díaz
(coordinadores)



UNIVERSIDAD DE
GUANAJUATO



Ediciones
Universitarias

Índice

PRIMERA PARTE

INTELIGENCIA, MENTE Y CEREBRO HUMANO

La realidad y la inteligibilidad. Las capacidades cognitivas del hombre

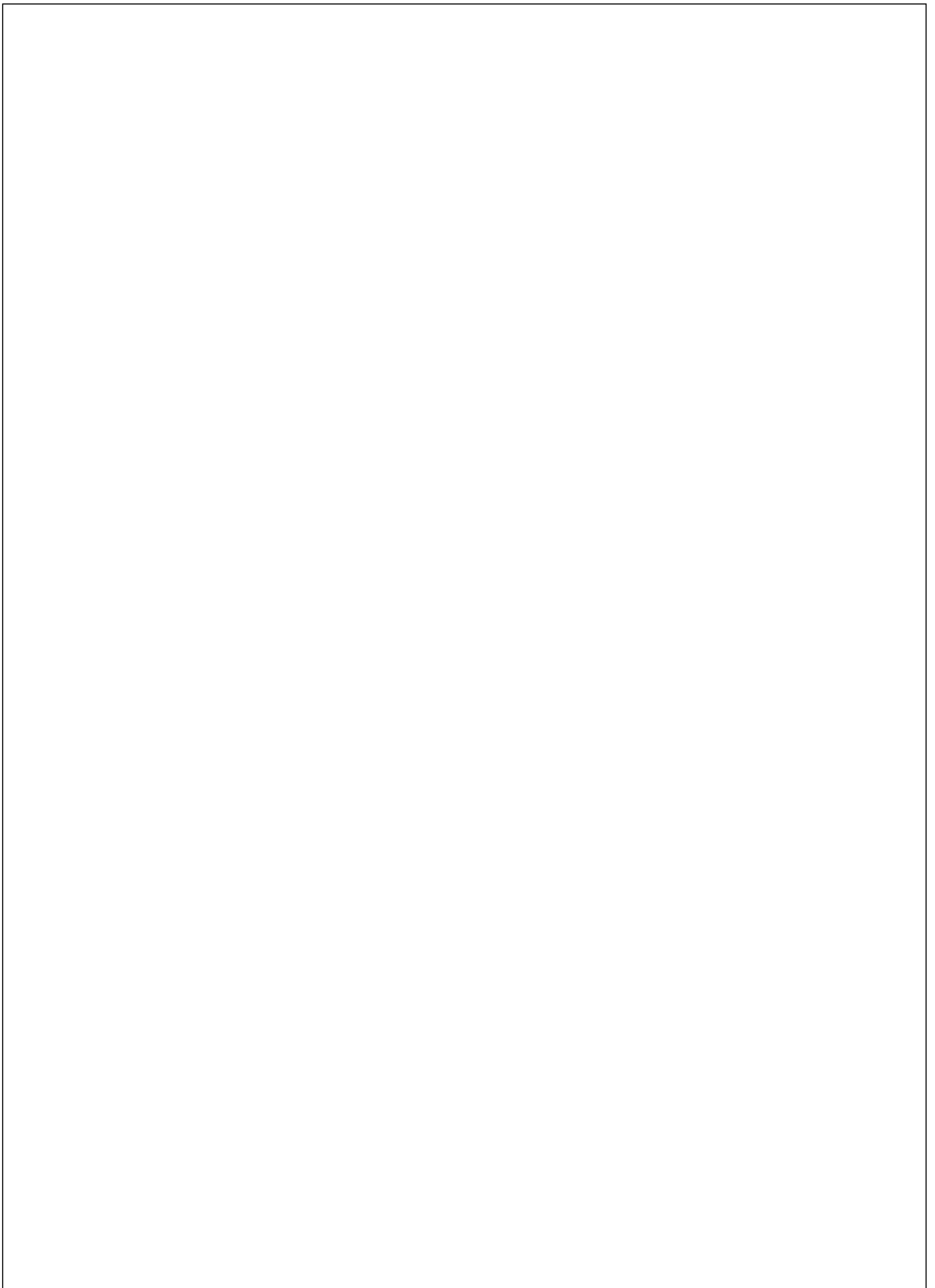
<i>Introducción</i>	11
I. Un acercamiento fenomenológico a la inteligencia humana <i>Ignacio Palos Soto, Saúl Manuel Albor Guzmán</i>	17
II. ¿La ciencia construye o representa la realidad? Aproximaciones desde la filosofía del conocimiento <i>José de Jesús Godínez Terrones, Saúl Manuel Albor Guzmán</i>	37
III. El transhumanismo y la inteligencia artificial: una religión tecnocrática frente a la condición humana <i>Saúl Manuel Albor Guzmán, José de Jesús Godínez Terrones, Ignacio Palos Soto</i>	65

SEGUNDA PARTE
LAS DISTORSIONES DE LA REALIDAD

IV. Esquizofrenia y familia <i>Yazmín Alejandra Quintero Hernández, Herlinda Aguilar Zavala, Juan Morua Ramírez, María Gloria Calixto Olalde, José Vicente Negrete Díaz</i>	87
V. Hipótesis sobre el origen de la esquizofrenia <i>Lendy Yustin García Miranda, Joel Ramírez Emiliano, Esther Juárez Cortes, Antonio Rodríguez-Moreno, José Vicente Negrete Díaz</i>	99
VI. La esquizofrenia como ventaja evolutiva ante las amenazas ambientales <i>Guillermo Iván Lastra García, Jonathan Alejandro Galindo Soto, Carlos Alberto Núñez-Colín</i>	129
VII. El uso de técnicas de neuroimagen en el estudio de las psicosis <i>Paolo Taurisano</i>	159
VIII. Alteraciones del sistema inmune asociadas a la esquizofrenia <i>Liliana Marcela Montilla Rodríguez, Liliana Sánchez Lerma</i> . .	195
IX. Tratamiento en la esquizofrenia <i>Esther Juárez Cortes, María Evelina Torres García, Julio César Morales Medina, José Vicente Negrete Díaz</i>	207
X. Asimetrías del mundo en la percepción cerebral: inteligibilidad, cultura y esquizofrenia <i>Luis Enrique Ferro Vidal</i>	219
<i>Sobre los autores</i>	235

Primera Parte
INTELIGENCIA, MENTE Y CEREBRO HUMANO

*La realidad y la inteligibilidad.
Las capacidades cognitivas del hombre*



Introducción

El tema de la inteligencia y la mente es de una actualidad crucial en la discusión filosófica y en el ámbito del estudio de la psique humana, y cómo las neurociencias nos presentan estudios sobre el cerebro humano y su constitución sorprendente. Ésta es una cuestión fundamental para abordar estos temas desde diferentes ángulos y perspectivas científicas.

Por ello, en un mundo en el que la inteligencia artificial se ha convertido en un tema cotidiano que fomenta ciertas mentalidades tecnocráticas, nos hemos dado a la tarea de hacer un análisis interdisciplinario, con nuevos enfoques y discusiones. El subtítulo lo hemos denominado “Entre realidades y distorsiones”.

La inteligencia humana capta y aprehende el mundo, lo explica, lo hace inteligible. Existen diversas posturas filosóficas que tratan de explicar la naturaleza del pensar humano. ¿Es meramente producto de lo biológico? Sabemos que como entidad personal, el ser humano no puede ser reducido a lo inmanente debido a su propia inmaterialidad, la del pensamiento, y esto nos lleva a reflexionar sobre los alcances de lo estrictamente biológico. A su vez, las preguntas de si la inteligencia o el pensamiento humano son derivaciones cerebrales nos llevan a un límite en nuestras investigaciones: la esquizofrenia, la enfermedad del cerebro que genera la distorsión de la realidad. Por eso hemos incluido estudios sobre la esquizofrenia, una enfermedad biológica tratada desde diversos aspectos que debemos considerar. Asimismo, el hecho de que el pensamiento humano es distinto al de los animales nos ha llevado a otro extremo: superar lo humano, y a plantearnos una duda:

¿podría la inteligencia artificial suplantar a la inteligencia humana? Hemos tratado de responder a ello en esta obra colectiva de investigación.

En efecto, escribir, compilar e integrar un libro sobre la inteligencia, la mente y el cerebro humano ha sido una tarea compleja desde un inicio, por el sello que se decidió imprimirle: un enfoque multidisciplinar, en el que confluyan las ciencias sociales, la psicología, la biología y las neurociencias, entre otras disciplinas, para intentar explicar fenómenos tan complejos como el de la inteligencia y a un órgano biológico como es el cerebro.

En la primera parte del libro hablamos sobre la captación de la realidad: la intelección. Desde el primer capítulo, los investigadores Ignacio Palos Soto y Saúl Manuel Albor Guzmán nos presentan *Un acercamiento fenomenológico a la inteligencia humana*, en el que se entiende a la fenomenología como método filosófico para estudiar cómo se presentan los fenómenos a la conciencia humana. En esta perspectiva, la inteligencia humana se describe como la capacidad de elegir adecuadamente en las diferentes situaciones y circunstancias. De modo que el fenómeno *intelectual* presenta dos fases: la percepción y, propiamente, la elección. En este estudio se toma como base la fenomenología de la percepción de Maurice Merleau-Ponty, describiendo fenomenológicamente la percepción, y después se plantea la descripción de la decisión, en donde se cuestiona el libre albedrío, y se deja abierto el tema para futuras investigaciones.

Pero la percepción es abordada por todas las capacidades del ser humano, no sólo se reduce a lo meramente cerebral. Por ello, en el segundo capítulo, los doctores en filosofía José de Jesús Godínez Terrones y Saúl Manuel Albor Guzmán presentan una investigación intitulada *¿La ciencia construye o representa la realidad? Aproximaciones desde la filosofía del conocimiento*. En ella revisan los planteamientos constructivistas, el racionalismo kantiano, los planteamientos de Maturana y Varela en relación con el conocimiento entendido como acción, asimismo, estudian la *inteligencia sentiente* de Zubiri y las posturas del realismo científico. Desde la filosofía se ha cuestionado si el conocimiento científico es una mera construcción funcional y coherente o es una representación de la realidad, por lo que se discute el problema del conocimiento que plantearon el racionalismo kantiano y el realismo cognoscitivo. Hay que partir de que ciencias como la física ponen en discusión si su conocimiento es un modelo construido o expresa un descubri-

miento de la realidad, lo que ya analizaba Kant, revolucionando la filosofía. En el caso de la argumentación constructivista, se pone énfasis en el sujeto encerrado en su subjetividad que se pregunta si es posible conocer o no la realidad. El realismo filosófico parte de que la realidad no hay que buscarla, sino que se presenta e imprime su huella en el sujeto. Por tanto, el conocimiento es un hecho a describir, no es producto de una reflexión, esa es la eterna cuestión.

En un mundo en el que la inteligencia artificial ha cobrado una importancia inusitada para amplios sectores de la actividad humana, en el tercer capítulo: *El transhumanismo y la inteligencia artificial: una religión tecnocrática frente a la condición humana*, los doctores Saúl Manuel Albor Guzmán, José de Jesús Godínez Terrones e Ignacio Palos Soto se adentran al estudio de la naturaleza del cerebro, el conocimiento humano, su funcionamiento, su propia naturaleza frente a nuevas formas de pensamiento cautivadas por un futuro tecnológico desbordante, el llamado determinismo tecnológico, y el transhumanismo. Este último propone, como ideología, el tránsito a otro estadio de la naturaleza humana en el que su inteligencia se encuentre sumergida en los avances tecnológicos que devienen en la llamada inteligencia artificial.

Partimos de la realidad y en la segunda parte del libro se investiga la distorsión de la realidad, como consecuencia de padecimientos psiquiátricos o mentales. Este es el caso, por ejemplo, de la esquizofrenia, enfermedad cuya etiología y fisiopatología aún está lejos de ser dilucidadas. ¿Cuál ha sido el resultado?: una diversidad de expertos de muy distintas áreas que discuten con interés sobre la mente humana y su perturbación. Estos expertos toman como base su experiencia clínica, social, filosófica y las ciencias básicas, dando como resultado una obra con un abordaje tan variado y a veces tan específico, que esperamos le resulte interesante al lector y, por qué no, hasta revelador.

Es de nuestro interés que, al adentrarse en la lectura de esta segunda parte, todo profesional reflexione cómo es que su propia área de estudio podría contribuir a la comprensión de la esquizofrenia. Incluso si el lector considerara que su área de estudio o campo profesional se aleja de este tema, pero logra encontrar un punto en el que los conceptos que revisa se entremezclen con los de su propia disciplina, habremos logrado uno de los ob-

jetivos de este libro, partiendo de que el resultado de la actividad cerebral, la mente, da origen a todo lo que somos, al menos en nuestro mundo interno, seamos o no conscientes de ello.

Veamos ahora una breve descripción de los temas abordados en esta segunda parte de la obra. En el cuarto capítulo: *Esquizofrenia y familia*, la doctora Yazmín Alejandra Quintero Hernández y su equipo utilizan un enfoque clínico de la psicología para analizar la esquizofrenia, su origen y tratamiento. Desde la terapia familiar sistémica, estos investigadores buscan entender el comportamiento del paciente esquizofrénico, intentan explicar su origen a partir de alteraciones de la comunicación familiar y analizan la relación paciente-familia; también aluden a estudios que exploran la influencia ambiental de la familia en el surgimiento del trastorno. En la segunda parte de este capítulo se muestran los resultados de investigaciones en las que se describen rasgos de familias con un miembro esquizofrénico, y se comenta el papel de los programas de intervención que incluyen a la familia en el tratamiento.

Además de los enfoques clínicos, la aproximación desde las neurociencias ha logrado grandes avances en la investigación de la etiología de la esquizofrenia; por ejemplo, es indiscutible que se trata de una enfermedad con origen en el cerebro. Así, en el quinto capítulo, la investigadora Lendy Yustin García Miranda y sus colaboradores revisan varias *Hipótesis sobre el origen de la esquizofrenia* y presentan algunas de las principales explicaciones acerca de las causas probables para que un individuo desarrolle ese trastorno. Presentan la diversidad de las causas, lo cual dificulta su identificación temprana, y enfatizan que se trata de una alteración en el neurodesarrollo, además de que se cuenta con un componente genético y cambios a nivel celular en diferentes sistemas neurotransmisores.

Más adelante, Guillermo Iván Lastra Salas y sus colaboradores, en el sexto capítulo: *La esquizofrenia como ventaja evolutiva ante las amenazas ambientales*, consideran a la esquizofrenia como una adaptación favorable ante desafíos ambientales. Se recurre a la genética, psicología clínica y a la paleoclimatología para revisar cómo es que ciertos alelos asociados a la esquizofrenia podrían haber sido seleccionados para mejorar la supervivencia y el éxito reproductivo en un ambiente cambiante. Así, el trastorno sería una expresión de la capacidad humana para la innovación y la adaptación

cognitiva. Este capítulo destaca la importancia de considerar la interacción entre genética y medioambiente en la comprensión de trastornos neuropsicológicos.

En el sétimo capítulo: *El uso de técnicas de neuroimagen en el estudio de las psicosis*, Paolo Taurisano resalta que los correlatos biológicos son importantes como respaldo de los criterios diagnósticos clínicos en la esquizofrenia. Además, sugiere que esta información, como la que se obtiene mediante resonancia magnética funcional (fMRI), podría ser útil para entender la fisiopatología de la esquizofrenia, y utilizarse como marcador de este trastorno, usando, por ejemplo, la identificación de rasgos hereditarios cuantitativos vinculados a trastornos psiquiátricos. En esta y otras enfermedades neurológicas se ha hecho necesaria la búsqueda de marcadores, tal es el caso de marcadores bioquímicos, y uno de ellos podría ser la detección temprana de alteraciones en el sistema inmune.

En el octavo capítulo: *Alteraciones del sistema inmune asociadas a la esquizofrenia*, las doctoras Liliana Marcela Montilla Rodríguez y Liliana Sánchez Lerma resaltan el papel de los factores ambientales como posibles desencadenantes de la esquizofrenia, como en el caso de las infecciones maternas durante el embarazo y en la etapa perinatal. De acuerdo con las autoras, ciertas citoquinas proinflamatorias tienen un papel en la fisiopatología de la enfermedad, y algo similar se propone para el complejo mayor de histocompatibilidad, por lo que se teme que la pandemia de covid-19 tenga un impacto a futuro en la salud mental. Por ello, comprender los mecanismos que alteran la fisiología cerebral a edad temprana podría llevar al desarrollo de estrategias eficaces para la prevención y el tratamiento, así como a la detección temprana de personas en riesgo.

En este sentido, en el capítulo IX: *Tratamiento en la esquizofrenia*, la maestra Esther Juárez Cortes y sus colaboradores confirman que la esquizofrenia es una enfermedad mental que requiere de un tratamiento farmacológico; sin embargo, enfatizan que se necesita de un complemento no farmacológico, como las terapias cognitivas conductuales y apoyo, para evitar que el paciente abandone su tratamiento. Aquí es donde cabe mencionar que la familia o el grupo de apoyo del paciente tienen un papel realmente preponderante para garantizar la mejora en la calidad de vida de la persona.

Por su parte, Luis Enrique Ferro Vidal nos presenta el capítulo X: *Asimetrías del mundo en 40 hertz: inteligibilidad, cultura y esquizofrenia*. Se trata de un acercamiento cultural a las personas con este padecimiento, que tiende a romper los lazos comunitarios de los miembros del núcleo familiar y social. Esto se debe a que a veces se presenta a estas personas con capacidades diferentes como anomalías del sistema que atentan contra el orden del bien común, dando como respuesta práctica la exclusión y la reclusión. Tal como se aborda en este capítulo, la diversidad cultural nos enseña que la humanidad no mantiene una misma posición emocional o una misma forma de manifestar sus sentimientos, lo cual también se expresa en la esfera individual en personas con esta enfermedad, que puede ser estudiada desde perspectivas culturales etnopsiquiátricas.

Con los resultados de las investigaciones reunidas en esta obra, que incluyen diversas perspectivas que van desde la ciencia básica y experimental hasta el campo clínico, la antropología cultural y, claro, la filosofía, pretendemos que este libro sea el inicio de aproximaciones con enfoque multidisciplinar. Nuestros grupos de trabajo en la Universidad de Guanajuato, en conjunto con colegas internacionales, han llevado a cabo estos estudios para abordar un tema tan complejo como lo es la inteligencia humana y el cerebro, que es el vehículo orgánico biológico en que se capta la realidad; y, por otra parte, la distorsión de una realidad proveniente de una enfermedad mental como la esquizofrenia. Por todo lo anterior, esperamos que esta obra resulte interesante y útil para los lectores.

I. Un acercamiento fenomenológico a la inteligencia humana

IGNACIO PALOS SOTO*

SAÚL MANUEL ALBOR GUZMÁN**

DOI: <https://doi.org/10.52501/cc.242.01>

Resumen

La inteligencia humana puede ser estudiada desde diversas perspectivas. El presente artículo la aborda desde la fenomenología, como un método filosófico para estudiar cómo se presentan los fenómenos a la conciencia humana. Desde esta perspectiva, el fenómeno de la inteligencia humana se describe como la capacidad de elegir adecuadamente en las diferentes situaciones y circunstancias. El fenómeno presenta dos fases: la percepción y propiamente la elección. El artículo toma como base la *Fenomenología de la percepción*, de Maurice Merleau-Ponty, en donde se hace una descripción fenomenológica de la percepción, y posteriormente plantea la descripción de la decisión, en donde se cuestiona el libre albedrío, y se deja abierto el tema para futuras investigaciones.

Palabras clave: *Epojé, fenómeno, fenomenología, inteligencia, intuición eidética.*

* Ingeniero Químico de la UNAM. Autoridad educativa federal de la Ciudad de México. Coordinación Sectorial de Educación Secundaria ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-1519-3789>

** Doctor en Filosofía con Orientación en Ciencias Políticas. Investigador de tiempo completo en el Departamento de Estudios Culturales, Demográficos y Políticos de la Universidad de Guanajuato, México. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4760-8577> ; autor correspondencia: sm.albor@ugto.mx

Introducción

La inteligencia es un tema que puede ser abordado desde diversas perspectivas: la psicológica, las neurociencias, la biológica, las ciencias computacionales y cibernéticas de carácter lógico-matemático y algorítmico, y la fenomenológica.

La fenomenología es un método filosófico desarrollado por Edmund Husserl a principios del siglo xx, que ha tenido una gran repercusión en la investigación filosófica, dando lugar a dos grandes movimientos: el esencialismo, por un lado, y el existencialismo, por el otro. Tiene como fundamento el estudio de las experiencias del objeto —más que las especulaciones—, y consiste en describir fenómenos de naturaleza humana, aplicando la *epoché* —que consiste en poner entre paréntesis los aspectos culturales y temporales del fenómeno a través de la historia, para tratar de descubrir lo que es común, y así llegar a la esencia misma de las cosas; es describir la existencia para tratar de llegar a la esencia de la realidad.

En las corrientes existencialistas —representadas por Jean Paul Sartre, Martin Heidegger y Gabriel Marcel—, la fenomenología concluyó que el hombre no tiene propiamente una esencia, sino que ésta se construye con las decisiones del hombre. Asimismo, hay una corriente esencialista, en la que destacan Max Scheler, Nicolai Hartmann y el mismo Edmund Husserl, que abre este campo a través del concepto de intuición eidética —del cual hablaremos más adelante— al mundo de las esencias, los valores y a una ontología y antropología diferentes a las del existencialismo en cualquiera de sus corrientes.

El presente capítulo consiste en una aproximación fenomenológica a la inteligencia, y hemos optado por la fenomenología como método, pues tiene su importancia abordar sus propios alcances:

- la fenomenología es una ciencia eidética, es decir, es una ciencia sobre los fenómenos, lo que aparece a la mente (del griego, *faínó*: ‘mostrar’, y *nóus*: ‘mente’, ‘inteligencia’, ‘entendimiento’);
- también tiene la ventaja de ser descriptiva, no explicativa, es decir, la fenomenología es un método que parte de lo objetivo, pero conside-

rando el hecho de que lo objetivo es percibido por la mente, y la mente tiene su propia estructura y forma de captar la realidad, por ello, hay que hacer consciente el hecho de que la realidad no la captamos tal y como es, sino tal y como aparece a nuestra conciencia, a nuestra mente, justamente esa es la etimología de fenómeno;

- la tercera ventaja es que aleja al fenómeno de la inteligencia de cualquier reduccionismo psicologista o científicista, ya que es un método para fenómenos eidéticos y no para fenómenos naturales, al ser la naturaleza de los fenómenos eidéticos de índole humana y mental.

Para iniciar comenzaremos con la definición de su “inteligencia” y relación con conceptos sinónimos en latín, griego y hebreo, con la finalidad de enmarcar el fenómeno y sus elementos fundamentales. Una vez definido el fenómeno a estudiar, lo abordaremos en dos fases:

1. Fenomenología de la percepción. Para ello utilizaremos la obra de Merleau-Ponty, la antropología de Nicolai Hartmann, la axiología de Max Scheler, los avances propuestos por Viktor Frankl respecto a la conciencia, y la propuesta de Xavier Zubiri de definición antropológica.
2. La decisión. En esta fase nos preguntamos respecto al libre albedrío: ¿es realidad o ficción?

Análisis etimológico del concepto

La palabra inteligencia proviene del latín, del prefijo *inter*: ‘entre’, ‘en’; el verbo *legere*: ‘escoger’, ‘separar’, ‘leer’; el sufijo *nt*, que significa ‘agente’; y el sufijo *ia*, que significa ‘cualidad’; es decir, inteligencia es la cualidad de saber escoger, elegir, seleccionar lo mejor entre varias opciones. Este término lo introdujo Cicerón para expresar esa capacidad de saber escoger algo. Esta misma etimología está emparentada con la palabra elegancia, que tiene un significado similar.

Otros conceptos relacionados con la inteligencia son los siguientes:

1. Sabiduría, del latín *sapere*, que significa 'saborear', y significa 'tener inteligencia' y 'tener buen gusto'. Esta palabra relaciona la inteligencia con las sensaciones, es decir, la inteligencia es saborear la realidad, de alguna manera.
2. Razón, de latín *ratio, rationis* (razón), de *reor, reis, reri* (creer, pensar). La palabra lleva el sufijo *tio*, que significa 'acción' o 'efecto', es decir, el concepto es la acción o efecto de creer, pensar. La palabra latina también significa 'cuenta', 'cálculo'.

En griego, las traducciones utilizan la palabra *noús*, que significa 'mente', 'sabiduría', 'inteligencia', 'entendimiento', 'cordura' y va a ser utilizada principalmente por Aristóteles. Otros conceptos en griego relacionados con *noús*, *nóos* son:

1. *Sófa, sofía*, la sabiduría, la prudencia, la habilidad.
2. Era personificada por una diosa del mismo nombre y representa la inteligencia de dios. En la versión septuaginta de la Biblia se traduce el concepto hebreo de *hochmut*, que aparece junto a la *shekhiná*, "la gloria de dios".

En el hebreo, en Éxodo 31, 3, Bezalel es dotado de tres cualidades: "habilidad, inteligencia y conocimiento". *Jojmá*, habilidad, que es más que sólo habilidad, es sabiduría, la capacidad de hablar sabiamente; *biná*, que es la capacidad de discernir sin involucrar las emociones y sentimientos, es el entendimiento; finalmente, *daat* es el conocimiento de los hechos, de lo que es moralmente bueno o malo.

Con esta primera aproximación etimológica en tres lenguas que fundamentan la cultura occidental, podemos ir deduciendo que la inteligencia es la cualidad, habilidad o capacidad de juzgar, conocer, escoger lo mejor para nuestras vidas. Esto no sólo implica la elección, sino también la acción, el actuar prudente, aunque hay otras definiciones de índole psicologista que hablan de la inteligencia como la capacidad de resolución de problemas.

Esta última definición se enlaza con el concepto de la inteligencia artificial (IA), ya que la capacidad de resolución de problemas tiene que ver con el uso de datos mediante algún algoritmo para tomar una “decisión”, en esto es en lo que se basa la IA. Sin embargo, la cuestión se reduce a datos cuantitativos y no el uso de información cualitativa para la toma de decisiones. Es decir, ninguna IA puede valorar factores esenciales, cualidades, valores, como son la justicia, lo sagrado, pues la IA actúa con datos cuantificables, por lo que hay que traducir toda la información cualitativa a numérica, y su “respuesta” es más bien una “reacción” derivada del conjunto de datos, y no hay ningún aspecto que se asemeje a la voluntad y a los sentimientos involucrados en la toma de decisiones.

Fenomenología de la percepción

A partir de la definición de inteligencia con la que vamos a trabajar, podemos decir que la inteligencia —y sus conceptos análogos: sabiduría, razón— es la cualidad del sujeto de elegir, seleccionar, optar por lo mejor, lo más valioso, lo adecuado entre varias opciones. Esto no sólo implica elegir, sino también actuar con prudencia y discreción. Comenzaremos por hacer una breve descripción del fenómeno de la percepción, apoyándonos en la obra de Merleau-Ponty (1993): *Fenomenología de la percepción*, en la que delimita las siguientes fases:

- I. **La sensación.** En esta primera etapa, nuestro organismo capta la realidad a través de la interacción física con los órganos sensitivos, sin embargo, esta sensación se ve afectada por la asociación de recuerdos, así como por una intuición eidética que capta las cualidades de los objetos:
- II. **La asociación y proyección de los recuerdos.** La asociación de las sensaciones y los recuerdos carga la sensación de emociones y sentimientos, que generan una vivencia.
- III. **La atención y el juicio.** Las sensaciones no atendidas suelen pasar desapercibidas, por lo que la percepción implica la atención de nuestros sentidos hacia aquello que está generando la sensación, y

el juicio es una valoración de lo percibido. Es importante señalar que en el fenómeno perceptivo hay una elección sobre a qué objetos y sensaciones prestamos atención, qué nos despierta interés, y sobre toda percepción elaboramos un juicio, es decir, nuestra consciencia siempre está elaborando juicios, aunque esto ocurra de forma intuitiva, pues captamos la realidad con la inteligencia, pero también con los sentimientos que nos ocasionan y nos “intencionan” a través de la voluntad.

- IV. **El campo fenomenal.** El campo fenomenal es el espacio donde se da el fenómeno de la percepción, y éste puede ser la conciencia, o bien, la esencia del ser humano. En el caso de la inteligencia, el campo fenomenal incluye la inteligencia misma, los sentimientos y la voluntad, convirtiéndose en una conciencia que percibe, juzga, elige, actúa, toma postura (actitudes) frente a la realidad que se le presenta.

Xavier Zubiri (2001) considera que la inteligencia, el sentimiento y la voluntad —esencia del ser humano— se encuentran radicalmente unidos, el hombre es una inteligencia sentiente, una voluntad tendente y un sentimiento afectante; una inteligencia cargada de sentimientos y emociones que se encuentran radicalmente unidos junto con la voluntad, por lo que el concepto tradicional de inteligencia incluye los sentimientos y la voluntad, además no pueden distinguirse las fronteras entre uno u otro aspecto, todo este espacio es la conciencia.

Esto último es importante tomarlo en cuenta para la educación y para cualquier intervención psicoterapéutica, pues implica que la educación, así como los tratamientos psicoterapéuticos, deben ser abordados desde una perspectiva integral, que incluya estos aspectos. Una educación que no incluya el amor, la diversión, el reto, o bien una psicoterapia que pretenda una relación aséptica, poco empática o que no genere simpatía, van a estar destinadas al fracaso, según los últimos aportes de las neurociencias.

Para Viktor Frankl, la dimensión noética es el espacio en donde se da la percepción, el órgano que percibe la realidad, pero una realidad fáctica y contingente, aunque también trascendente, de las esencias y valores. Define a la conciencia como el órgano del sentido, y con sentido se refiere al logos,

no a las sensaciones; es decir, a través de la conciencia captamos las esencias de manera intuitiva, tal como lo planteó Max Scheler, basado en el concepto de intuición que aportó Edmund Husserl.

Max Scheler, inspirado por Edmund Husserl en su concepto de intuición, nos abre las puertas a la forma de percepción eidética:

Con este instrumento, Scheler comienza a describir lo que llama experiencia fenomenológica. Una experiencia que no se limita —y este es el segundo rasgo de la intuición fenomenológica— a la experiencia cognoscitiva, sino que se extiende también a toda vivencia volitiva y sentimental. Estas regiones, sobre todo la afectiva, son sin duda componentes muy fundamentales que integran la vida humana, aunque resulte difícil su estudio. En este terreno se concibe como continuador de la tradición agustiniana y pascaliana. Sánchez-Migallón (2007)

A la fenomenología de la percepción, descrita por Merleau-Ponty, habría que complementar con el concepto de experiencia fenomenológica, que consta de:

1. Intuición eidética o apriorística, en donde se perciben esencias y leyes esenciales, y no objetos particulares y contingentes.
2. Vivencia volitiva y sentimental.

Como podemos observar de esta descripción fenomenológica, la inteligencia, la voluntad y los sentimientos no sólo se encuentran estrechamente vinculados y se relacionan con una realidad más allá de la fáctica particular, sino que nos llevan a una percepción de las esencias, una percepción apriorística, que nos introduce al ámbito de lo valoral, en donde la persona no capta objetos particulares, sino esencias con un valor intrínseco, que permiten poder elegir entre varias opciones como las de mayor valor.

Para ejemplificar lo que queremos decir, se nos puede presentar la opción de ir a una función de cine con nuestro mejor amigo o visitar a un familiar enfermo en el hospital. A primera vista, la opción de mayor valor es acompañar al pariente en el hospital, sin embargo, la elección se vuelve más compleja cuando vemos las circunstancias que rodean la elección: la

gravedad del pariente, la idoneidad de la visita, el estado anímico del amigo, el tiempo de ausencia, la posibilidad de recuperar o sustituir la presencia de uno en cada caso.

Como lo dirá Viktor Frankl, la elección pasa por decidir en dónde mi presencia es insustituible, de tal forma que la persona capta el valor vivencial de ambas situaciones concretas, y decide el lugar en dónde su presencia es más valiosa, necesaria y/o insustituible. Así, la sabiduría, la respuesta inteligente, será la que esté cargada de sentido, y de esta manera el hombre, en función de sus decisiones, se va construyendo como persona, le va dando sentido a toda su vida.

Como se puede observar en el ejemplo, la decisión se encuentra cargada de razones, afectos y una voluntad que lo empuja a la acción; y la conciencia valora ambas decisiones, mientras que la inteligencia optará por una de ellas. Viktor Frankl menciona que el hombre ha dejado de ser guiado por los instintos y los valores de antaño, por lo que sólo tiene como guía su conciencia, una conciencia que pertenece exclusivamente a la dimensión noética, pero que se encuentra estrechamente ligada a las demás dimensiones del ser humano.

De esta forma, el dolor causado por un golpe en mi dedo gordo del pie influye en mi estado de ánimo, y éste puede distorsionar mi percepción de alguna situación, lo que generaría una respuesta inadecuada y elecciones que no usen la inteligencia. Por ejemplo, el dolor del golpe me predispone a una respuesta agresiva a un incidente de tránsito, y puedo reaccionar de manera violenta a un incidente menor, y con ello habré actuado sin inteligencia, como diríamos de manera coloquial: con el estómago, con una reacción visceral.

Derivado de esta aproximación fenomenológica, podríamos deducir que la inteligencia es la cualidad que nos permite *responder* más allá de los condicionamientos psicosociales, y esto es lo constitutivo de la libertad, ya que es la capacidad de responder más allá de los condicionamientos y determinismos.

En el ámbito religioso, la inteligencia es la cualidad que nos hace imagen y semejanza de los dioses o de Dios, expresado en los mitos, v. g., Prometeo llevando el fuego de la sabiduría a los hombres, o bien, el fruto del árbol del conocimiento del bien y del mal, fruto que abre los ojos del hombre, que conoce el bien y el mal y es capaz de elegir entre ellos.

Los mitos de casi todas las religiones han relacionado al hombre con Dios o los dioses, y lo que los hace de alguna manera semejantes es justamente la inteligencia, la conciencia, la capacidad de entender y poder elegir, aunque este don de los dioses suele acarrear de alguna manera la desgracia. Prometeo, cuando roba el fuego del Olimpo, lo lleva a los hombres y esto le acarrea el castigo de los dioses, quienes lo condenan a un suplicio eterno: que sus entrañas devoradas por un águila.

En el caso del mito bíblico yahvista, la serpiente —símbolo de la sabiduría— convence a la mujer para probar del árbol del conocimiento del bien y del mal, y tras transgredir la ley divina de no comer de su fruto, pero persuadidos por la serpiente, con la promesa de que serán como dioses, Adán y Eva caen, con el castigo de ser conscientes de su finitud, de su mortalidad, de encontrarse desnudos y ajenos al mundo natural, que antes era un jardín y ahora es hostil.

Como resumen fenomenológico, podemos decir que la inteligencia es la cualidad de discernir, significar, apreciar, para actuar conforme a los valores que percibe la conciencia en la realidad. La conciencia es el órgano de la inteligencia, sentimientos y voluntad que nos permite decidir sobre lo mejor, lo más valioso y lo de mayor sentido en nuestras vidas.

A través de nuestra consciencia, experimentamos y percibimos vidas más plenas de sentido, v.g., Siddhartha Gautama, Jesucristo, Confucio, Lao-Tse, *et al.*, en donde este sentido que reconocemos intuitivamente, más allá de razonamientos lógicos, se convierte en un consenso universal. La inteligencia, entonces, se convierte en sabiduría de vida, y el filósofo se convierte en el buscador de ésta para vivirla a plenitud.

La inteligencia en la antropología religiosa

En el transcurso de la historia de la humanidad, podemos observar que en las diversas culturas existe la concepción de una cualidad humana, que nos relaciona con la trascendencia. Esta cualidad nos permite apreciar los hechos, valorarlos, determinar cuáles son las respuestas adecuadas, apropiadas, correctas a esta realidad que se nos presenta; se le ha denominado inteligencia, sabiduría, conciencia, prudencia, saber elegir, y tiene que ver con la

capacidad de escudriñar y ver más allá de los meros hechos, para que esta situación vivida de forma empírica se transforme en una vivencia, y ésta en una realidad experimentada, para transformarse en una vivencia experiencial, que transforma nuestra vida de forma significativa.

Durante la Edad Media, los filósofos escolásticos situaban la inteligencia como una potencia del alma, de hecho, hablaban de que el alma contaba con tres potencias: memoria, entendimiento y voluntad.

En la perspectiva escolástica, de raigambre aristotélica, el alma es lo que da forma a la materia, por lo tanto, el alma es aquello que da forma y vida al hombre, que tiene las tres potencias o capacidades mencionadas arriba; en cambio, hay una corriente platónica que mostrará al alma como un principio opuesto a lo material. Esto quiere decir que para los escolásticos el alma no necesariamente era algo inmaterial, sino más bien algo relacionado con lo material, que informa y anima, aunque para los de pensamiento platónico el alma sí era algo inmaterial —espiritual, para ser preciso—, opuesto a lo material y eterno.

La memoria consiste en la potencia que nos permite experimentar la identidad del individuo a lo largo de su vida, es decir, reconocer mi yo de la infancia con mi yo actual y proyectarlo a mi yo futuro. Esta potencia nos permite tener una vida teleológica, es decir, con un sentido futuro, trascendente o, en términos franklianos, un sentido último. El sentido último al que se refiere Viktor Frankl es el sentido trascendente de la vida del ser humano, el que va más allá de las decisiones circunstanciales de la vida y que permiten tener un proyecto de vida, una misión y vocación en la vida.

En la obra original de Viktor Frankl, *El hombre en busca de sentido* (2015), se menciona cómo el cúmulo de decisiones concretas puede estar cargado de un sentido que se va descubriendo, dando respuesta a la pregunta: “¿Para qué?” y no a la de “¿Por qué?”. Sin embargo, tras profundizar en el tema a través de *El inconsciente espiritual: la presencia ignorada de Dios* (2011), *El hombre en busca del sentido último* (2013) Frankl se abre a una esperanza de sentido de la totalidad de la vida humana, un sentido que trasciende el límite de la historia y lo fáctico y se abre a Dios.

El entendimiento es la potencia que nos permite comprender la realidad, sus causas y efectos, las razones y sentidos que encontramos en la realidad, y

nos permite ordenar, clasificar, juzgar, discernir, elegir en las diversas situaciones para actuar conforme a nuestra comprensión.

La voluntad es aquella potencia del alma que nos impulsa a actuar, en unión con las otras potencias del alma. De esta breve explicación de las potencias del alma podríamos decir que la inteligencia, en su concepción actual, sería el equivalente al alma que posee estas tres capacidades o potencias.

En el pensamiento escolástico, el alma humana era el espacio de comunicación con Dios, por ende, era el canal a través del cual Dios se comunicaba con y al ser humano. Juan de la Cruz identificará a las virtudes teologales como las formas en que Dios comunica al hombre su vida: la fe que transforma el entendimiento del hombre, abriendo los ojos interiores a una realidad inmersa en Dios; la esperanza, que transforma la memoria, proyectando al hombre a un futuro que trasciende la muerte y los límites físicos; y finalmente, el amor, que mueve al hombre a la unión con Dios y con toda la creación. De esta manera, Dios comunica al hombre su vida que es inteligencia, trascendencia y amor que convoca a la creación a formar una gran familia divina.

Por ello, para el místico, la inteligencia es la capacidad de discernir a Dios en nuestras vidas para elegir Su voluntad en ellas, y de esta manera vivir la libertad de los hijos de Dios. Bajo esta perspectiva, la fe no suprime la razón sino que la perfecciona, al abrir el entendimiento de una mirada reduccionista de la realidad; la esperanza no es una alienación y negación de nuestra condición mortal, finita, sino que es la proyección del valor de nuestra vida y nuestros actos que trascienden lo estrictamente material de la realidad; el amor no es sólo un conjunto de reacciones bioquímicas que nos mueven a la perpetuación de la especie, sino que es donación generosa a la causa del otro y de los otros.

Bajo esta visión, la inteligencia se convierte en sabiduría, es decir, en saborear, *sápere*, la vida y experimentar a Dios en ella.

Los valores, según Scheler, se presentan objetivamente como estructurados según dos rasgos fundamentales y exclusivos:

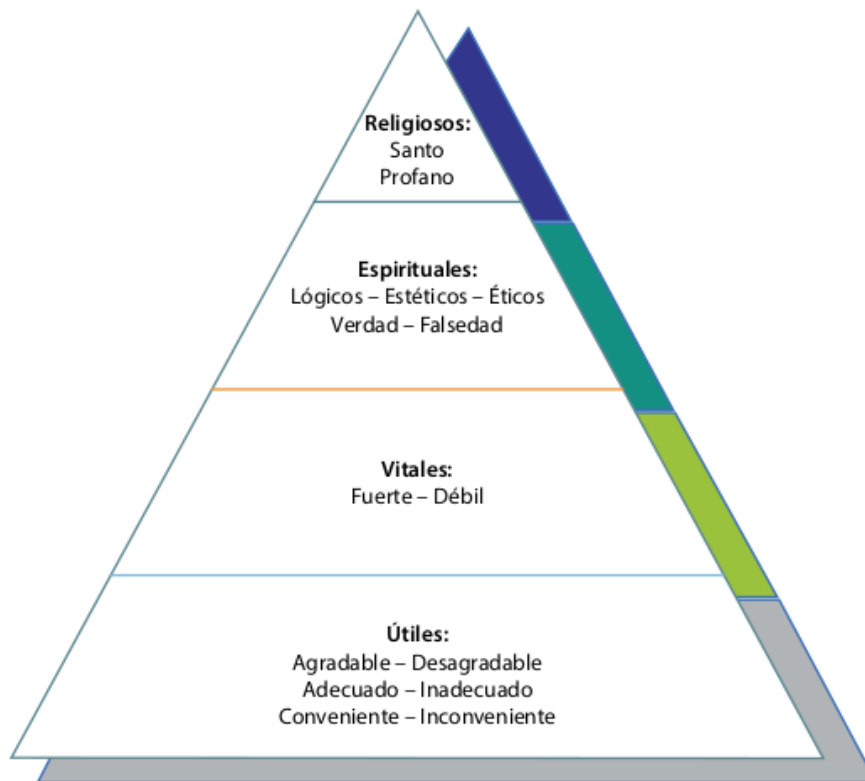
1. La polaridad, todos los valores se organizan como siendo positivos o negativos. A diferencia de las cosas que sólo son positivas.

2. La jerarquía, cada valor hace presente en su percepción que es igual, inferior o superior a otros valores. Esta jerarquía da lugar a una escala de valores que Scheler ordena de menor a mayor en cuatro grupos:

1. Los valores útiles, que se dividen en:
 - Agradable-desagradable.
 - Adecuado-inadecuado
 - Conveniente-inconveniente.
2. Los valores vitales: sano-enfermo.
3. Los valores espirituales, estos se dividen en:
 - Estéticos: bello-feo.
 - Jurídicos: justo-injusto.
 - Intelectuales: verdadero-falso.
4. Los valores religiosos: santo-profano.

Zabala, José A. (2011).

Figura 1. *Axiología de los valores*



Nota: Adaptado de "Axiología de los valores, según Scheler", por J. A. Zavala, 2011 (<https://elfilosofosinfilosofia.blogspot.com/2011/03/axiologia-de-los-valores-segun-max.html>).

De esto, podemos concluir que el hombre que centre sus decisiones en la realización y elección de los valores superiores, alcanzará una mayor plenitud en su vida, lo que en palabras de Jesús sería: “Busca primero el Reino de Dios y su justicia, y lo demás se te dará por añadidura” Mt. 6, 33, sería la fórmula para alcanzar una vida plena de sentido.

La decisión y la libertad

Hasta el momento hemos hablado de cómo percibimos la realidad según la descripción fenomenológica, sin embargo, ¿la decisión forma parte del fenómeno de la percepción?, ¿o la decisión tiene un proceso adicional, que parte de la percepción? Al momento de estudiar a todos los autores anteriormente citados: Husserl, Hartmann, Scheler, Frankl, Merleau Ponty, Zubiri *et al.*, pareciera que —una vez percibido el valor de la situación o de las opciones que se presentan— la decisión es automática, es decir, la inteligencia implicaría una excelente educación de la percepción; que la decisión sería automática por la mejor opción, lo que reduciría el mal o la mala toma de decisiones a un error o defecto perceptual, tal como lo sugiere Edward de Bono, en su obra *El pensamiento paralelo* (1998).

Esto convertiría al sujeto no en una persona con libre albedrío para elegir, o una persona inteligente que educa y mejora sus criterios de decisión, sino en una especie de IA que sólo arroja una decisión conforme a los datos que se le alimentan. Eso pone en duda el grado de responsabilidad de nuestro actuar, de nuestras decisiones de vida, y no creo que explique cómo fue posible que un pueblo tan culto y educado como el alemán, por ejemplo, haya permitido y alentado los horrores del Holocausto, o de una guerra donde nadie podría ser victorioso. O ¿cómo explicar la maldad de quien comete crímenes atroces y es incapaz de demostrar sentimiento de culpa alguna?

Bajo esta perspectiva, el mal —no el fruto del transcurrir de la vida natural como son la enfermedad, la muerte o la culpa existencial—, sino el mal moral, la crueldad, que hemos sufrido a lo largo de la historia, tiene su origen en una falla en la percepción,

- una falla en la intuición eidética, que es incapaz de apreciar los valores involucrados en una situación, o
- una apreciación en la vivencia volitiva y sentimental, equivocada o deformada.

Bajo este argumento, se comprendería aquella frase de Jesús: “Perdónalos, porque no saben lo que hacen”. Lc. 23, 34, pues todo mal es fruto de una deficiencia humana en todo el proceso de captación de la realidad, y eso implicaría que el misterio de la iniquidad quede resuelto, para dejar de ser un misterio que involucra el libre albedrío, que, por otro lado, sería puesto en tela de juicio, pues nuestras decisiones estarían determinadas por la forma en que percibimos la realidad, no dejando espacio para elegir mal, con toda intencionalidad, lo cual nos convertiría en estúpidos —lo opuestos a inteligentes— en vez de malvados.

Creemos que más allá de la percepción existe un ámbito de la decisión, que se agregaría a la fenomenología de la inteligencia, pues, a lo largo de la historia de la humanidad, hemos tomado decisiones perjudiciales muchas veces, malas moralmente y reprobables, aún a sabiendas del mal que implica la decisión: las adicciones, los abortos, la guerras, los asesinatos, se suceden con plena conciencia del mal que se ejerce contra el otro o contra uno mismo, de allí que nos hemos inventado demonios que nos orillan, nos tientan o nos poseen para justificar la maldad de nuestros actos y el porqué de tan absurdas decisiones.

Nos parece que una fenomenología de la inteligencia debe contener los siguientes elementos:

1. Una fenomenología de la percepción.
2. Una conciencia que involucre la inteligencia, los sentimientos y la voluntad, capaz de tener una experiencia fenomenológica.
3. Una fenomenología de la decisión, que parta de una antropología que acepte una dimensión noética o espiritual, libre de condicionamientos y determinismos.

Sólo así podríamos salvaguardar la libertad del hombre: libertad para amar —porque sólo desde la libertad se puede amar—, libertad para elegir

entre el bien y el mal —el fruto del árbol del conocimiento del bien y del mal, del mito del Antiguo Testamento—, el misterio del hombre, el misterio de la iniquidad, pero también de la bondad.

Una aproximación fenomenológica a la inteligencia

Proponemos el siguiente esquema de una fenomenología de la inteligencia:

Realidad → órganos de sentido → amígdala → cerebro límbico (emociones, instintos) → corteza cerebral (decodificación en una imagen o fantasma) → consciencia (experiencia fenomenológica: intuición eidética y vivencia volitiva y sentimental) → dimensión noética o espiritual el YO (*self*), sujeto de la libertad (libre albedrío/decisión/responsabilidad) → responder a la situación realizando valores: creativos, vivenciales o contemplativos y actitudinales.

A través de esta síntesis, intentamos expresar gráficamente el proceso que sigue el fenómeno de la inteligencia, entendida como la facultad para:

1. Percibir la realidad. En esta percepción, valorar la realidad.
2. Esta realidad es filtrada por la inteligencia, sentimientos y voluntad, asociada a vivencias y recuerdos en la conciencia.
3. Sopesar las distintas posibilidades.
4. Elegir, seleccionar la mejor decisión.
5. Realizar los valores elegidos a través de las acciones y actitudes.

El proceso general de la percepción y toma de decisiones es el siguiente:

- I. Realidad.
- II. Estímulo sensitivo de la realidad en los receptores nerviosos.
- III. El estímulo sensitivo o nervioso, viaja en forma de impulsos electroquímicos.
- IV. El estímulo nervioso llega al *sistema instintivo*, que se encuentra en el cerebro reptiliano, conformado por el tronco cerebral, el hipo-

campo y los ganglios en la base del cerebro. Su función es la supervivencia y es preconsciente, por lo que esta parte del cerebro toma decisiones autónomas preconscientes y regula la motricidad.

- V. Los estímulos llegan al *sistema límbico o de las emociones*, que regula las emociones y se relaciona con el olfato y la memoria a largo plazo, por lo que interviene en la *formación de las vivencias*. Aquí también se encuentra la *empatía*.
- VI. La corteza cerebral que forma la *conciencia humana*. En esta parte del cerebro, compuesto por los lóbulos frontales, occipital, parietal, temporal, y el tálamo que releva entre los sentidos y la corteza cerebral (los lóbulos mencionados). Aquí es donde los estímulos dispersos en las diferentes áreas del cerebro se reúnen para formar una *imagen o fantasma* (ente que se aparece a la mente). Esta unión de los diferentes componentes del estímulo se hace a través del *sentido común*.

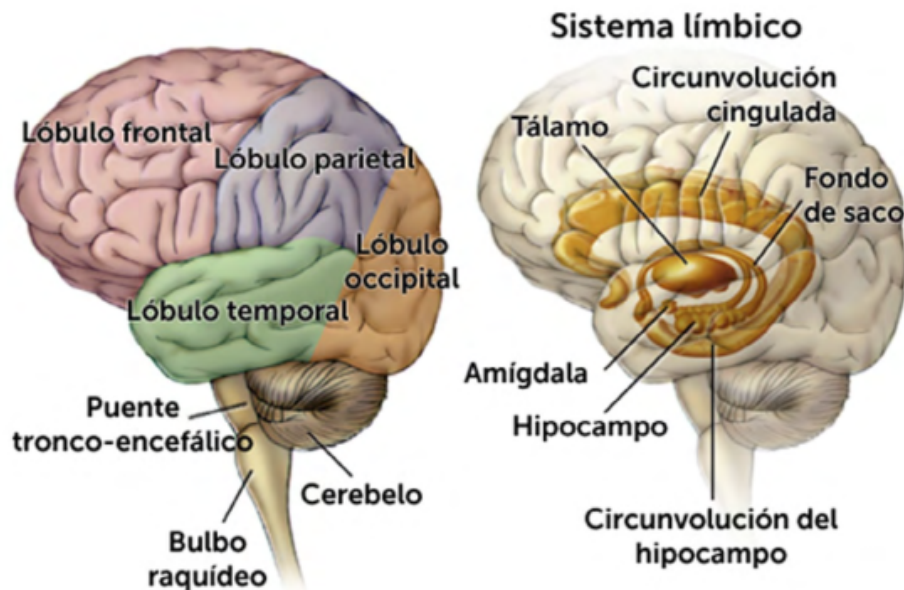
El lado derecho del lóbulo frontal se asocia al *pensamiento artístico*, mientras que el lado izquierdo con el *pensamiento lógico matemático*. A través del lóbulo frontal, se controlan los movimientos especializados y la planificación a largo plazo —*teleológica*—.

Aunque podamos indicar en qué parte del cerebro se realiza alguna función determinada, aún no hay un conocimiento profundo de qué es la conciencia, y algunos estudiosos de la biología cuántica sugieren que tiene que ver con procesos cuánticos que se generan en el cerebro. Sin embargo, a pesar de la importancia y necesidad del cerebro y su *relación innegable con el consciente, el inconsciente y el subconsciente*, se desconoce su naturaleza, y sólo queda describirla fenomenológicamente como instintos, emociones y sentimientos, e inteligencia.

La mayor parte de las decisiones son preconscientes, es decir, que se dan en automático a través de los sistemas instintivo y emocional, además que allí también se procesa la memoria de largo plazo, y tiende a la neofobia, que es el temor a lo nuevo; de allí la formación de hábitos y la resistencia al cambio.

Sin embargo, según estudios recientes, los instintos y emociones son controlables, lo que significa que son educables. Esto tiene implicaciones

Figura 2. Anatomía del cerebro



Nota: "Anatomía cerebral y sistema límbico", por BrightFocus Foundation, 2021 (<https://www.brightfocus.org/espanol/alzheimer/anatomia-cerebral-y-sistema-limbico#:~:text=El%20sistema%20l%C3%ADmbico%20consta%20de,por%20la%20enfermedad%20de%20Alzheimer>)

importantes sobre el comportamiento humano, que es capaz de superar los instintos y emociones con sus reacciones automáticas, teniendo la capacidad de elegir y decidir más allá de ellas, allí es donde radica, posiblemente, el libre albedrío.

Conclusiones

La inteligencia, como capacidad de poder elegir la mejor opción y actuar en consecuencia de manera prudente, implica dos aspectos esenciales: la percepción, que está ligada a las emociones, sentimientos, recuerdos y, desde luego, a una intuición prelógica o eidética que nos permite percibir lo esencial, esta percepción valoral o axiológica nos ayuda a discernir lo más adecuado o mejor elección según la circunstancia; y un segundo aspecto volitivo. Esto nos plantea un problema respecto a si la mala elección es sólo un problema perceptual o existe la probabilidad de elegir el mal dentro de nuestro libre albedrío. Hay neurocientíficos como Edward de Bono que

proponen que las malas elecciones derivan de malas percepciones, y esto acercaría la inteligencia humana a la artificial, en donde los aspectos éticos axiológicos serían los criterios de elección, por lo que sólo sería necesario una educación y formación adecuada de la percepción, ya que la elección sería dada en automático. Sin embargo, las corrientes humanistas plantean que la consciencia humana es mucho más que sólo un instrumento con el que se percibe el mundo, sino que forma parte de él y lo interpreta, además cuenta con una capacidad volitiva de elección. ¿Es la voluntad sólo un mecanismo de la percepción que mueve a la acción al ser humano?, o ¿la voluntad puede sobreponerse incluso a la percepción de una circunstancia dada, actuando aún contra lo que dictaría una sana percepción de la realidad?, esas son las interrogantes que quedan abiertas para estudios posteriores.

Epílogo

Fenomenológicamente, aunque veamos la actividad cerebral asociada a los procesos intelectualo-sentimentales-volitivos, no puede decantarse sobre si es el cerebro quien genera la conciencia, o es ésta la que usa al cerebro para conectarse con la realidad. ¿Es la conciencia un estado emergente de la actividad cerebral —emergentismo fisicalista—? o, por el contrario, ¿es la conciencia la que utiliza al cerebro para conectarse con la realidad física del universo?

Este cuestionamiento nos lleva al antiguo debate aristotélico-platónico sobre la naturaleza del alma. Lo que podemos concluir es que no se puede hablar de inteligencia pura, sino que esta capacidad va íntimamente ligada con los sentimientos que intencionan a la voluntad hacia la realidad, y que la inteligencia incluye no sólo los juicios lógicos o razonamientos, sino también a las vivencias asociadas, e intencionan al sujeto moviéndolo a la acción, con una actitud determinada, y este proceso está asociado a determinada actividad cerebral.

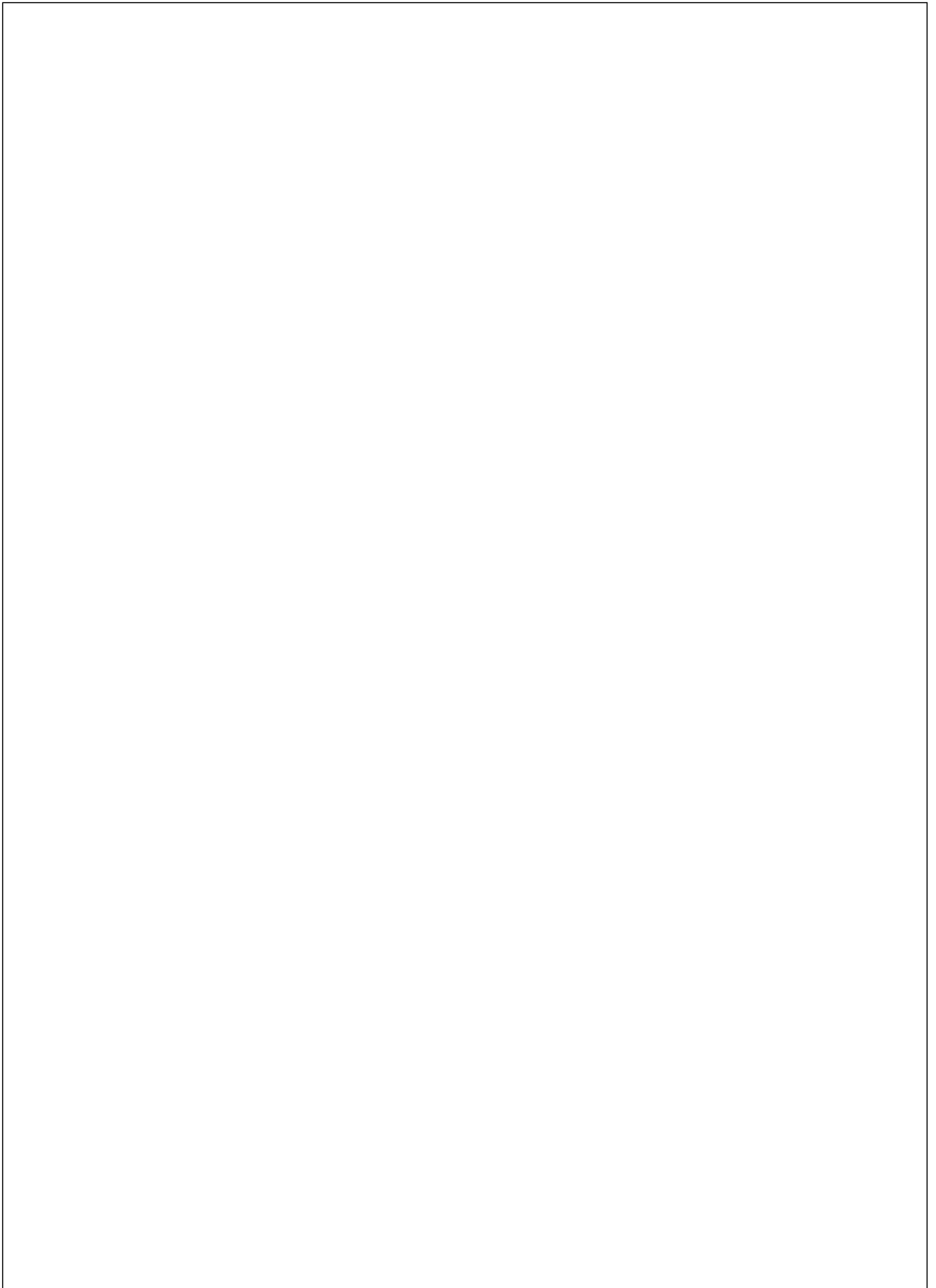
La fenomenología sólo se remite a la descripción de este fenómeno sin explicar las causas y los cómo del mismo. A pesar de los innegables avances en las neurociencias, y en los numerosos aportes de la fenomenología en tiempos recientes, los grandes cuestionamientos respecto al libre albedrío,

el misterio de la iniquidad o del mal, y el misterio mismo de la persona, que se encuentra definida en su esencia como un ser inteligente —y en esto radica la semejanza con Dios, según la fenomenología de la religión, de allí la posibilidad de la comunicación con la trascendencia—, siguen siendo temas a investigar.

¿Qué aportes traerá la biología cuántica para dilucidar qué es la conciencia? ¿Los avances de la inteligencia artificial nos aportarán información que nos ayude a comprender cómo funciona nuestra inteligencia? Me parece que las ciencias de la complejidad, con un aporte multidisciplinario, nos llevarán a profundizar en el más maravilloso misterio del universo conocido: la *conciencia humana*.

Referencias

- Bright Focus Foundation. (2021). *Anatomía cerebral y sistema límbico*. Bright Focus Foundation. [https://www.brightfocus.org/espanol/alzheimer/anatomia-cerebral-y-sistema-limbico#:~:text=El%](https://www.brightfocus.org/espanol/alzheimer/anatomia-cerebral-y-sistema-limbico#:~:text=El%20sistema%20limbico)
- Frankl, V. (2012). *Psicoanálisis y existencialismo*. Fondo de Cultura Económica.
- . (2013). *El hombre en busca del sentido último*. Editorial Paidós. Mexico.
- . (2015). *El hombre en busca del sentido*. Editorial Herder.
- Merleau-Ponty, M. (1993). *Fenomenología de la percepción*. Editorial Planeta.
- Sánchez-Migallón, G. S. (2007). *Max Scheler*. Philosophica: Enciclopedia Filosófica. <https://www.philosophica.info/voces/scheler/Scheler.html>
- Zabala, J. A. (2011, 6 de marzo). *Axiología de los valores, según Max Scheler*. El Filósofo sin Filosofía. <https://elfilosofosinfilosofia.blogspot.com/2011/03/axiologia-de-los-valores-segu%20n-max.html>
- Zubiri, X. (2011). *Inteligencia sentiente. Inteligencia y realidad*. Madrid: Alianza.



II. ¿La ciencia construye o representa la realidad? Aproximaciones desde la filosofía del conocimiento

JOSÉ DE JESÚS GODÍNEZ TERRONES*

SAÚL MANUEL ALBOR GUZMÁN**

DOI: <https://doi.org/10.52501/cc.242.02>

Resumen

El planteamiento de si el conocimiento científico es una mera construcción funcional y coherente o una representación de la realidad revive el problema del conocimiento que plantearon el racionalismo kantiano y el realismo cognoscitivo. La ciencia, como en el caso de la física, pone a discusión si su conocimiento es un modelo construido o expresa un descubrimiento de la realidad. La argumentación constructivista hace énfasis en el sujeto encerrado en su subjetividad que se pregunta si es posible conocer o no la realidad. El realismo parte de que la realidad no hay que buscarla, se presenta e imprime su huella en el sujeto. El conocimiento es un hecho a describir, no es producto de una reflexión. El sujeto y la realidad ontológicamente son distintos. Lo que el humano conoce sólo es posible conocerlo al modo de la sensibilidad humana o con instrumentos que ayudan a refinarla o ampliarla. Se revisan los planteamientos constructivistas, el racionalismo kantiano, los planteamientos de Maturana & Varela del conocimiento como acción, la inteligencia sentiente de Zubiri y el realismo científico.

* Doctor en Filosofía con Orientación en Ciencias Políticas. Profesor de asignatura en la Universidad Franciscana de México, León, Guanajuato. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3547-6979>

** Doctor en Filosofía con Orientación en Ciencias Políticas. Investigador de tiempo completo en el Departamento de Estudios Culturales, Demográficos y Políticos de la Universidad de Guanajuato, México. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4760-8577> ; autor correspondencia: sm.albor@ugto.mx

Palabras clave: *Constructivismo, realidad, realismo, conocimiento científico, realismo científico.*

Introducción

La relación entre conocimiento y realidad es una cuestión que múltiples disciplinas con diferentes perspectivas se han planteado. La filosofía lo ha hecho desde los griegos, se le llama gnoseología a la rama de la filosofía que explica el conocimiento en general y epistemología al estudio del conocimiento como ciencia. También en las disciplinas del área de la salud, como la psicología y psiquiatría, estudian la relación entre sujeto y realidad en cuanto proceso sano o patológico, como la esquizofrenia, que presenta rasgos emocionales, conductuales y cognitivos. En los elementos cognitivos que configuran el cuadro de la esquizofrenia se presenta “una importante deficiencia en la forma en que se percibe la realidad” (OMS, 2022, párr. 14), hay una pérdida del contacto con la realidad, “alucinaciones (percepciones falsas), ideas delirantes (creencias falsas)” (Tamminga, 2022, párr. 1) y deterioro en el razonamiento. “El punto de inflexión más elocuente entre normalidad y morbilidad mental es precisamente el juicio de la realidad” (Figueroa *et al.*, 2017, p. 196). La conciencia de realidad en la esquizofrenia está definida por la ruptura y desvinculación entre el individuo y su entorno social. En las diferentes culturas en las que se ha estudiado, la esquizofrenia presenta los mismos procesos, lo que se modifica es el contenido del material alucinatorio y de las ideas delirantes (Sanmillán *et al.*, 2015, p. 1195). Se investiga si las funciones prefrontales y los circuitos córtico-tálamo-estriado-corticales están involucrados en pacientes con esquizofrenia (Lozano & Acosta, 2009, p. 94). La idea que está en el sustrato de estos estudios es que hay una forma sana de percibir la realidad y otra mórbida. No cuestiona si es posible conocerla o no.

Los avances de las ciencias cuestionan si las teorías que explican los fenómenos son meramente construcciones de los científicos que dan una explicación coherente de la realidad o si hay una correspondencia entre la realidad y la explicación propuesta. En la física, con el principio de indeterminación de Heisenberg, no poder determinar la posición y la velocidad

simultáneamente de una partícula atómica ha puesto en la discusión si las leyes naturales formuladas matemáticamente en la teoría cuántica corresponden propiamente a tales partículas elementales o su expresión matemática es sólo una formulación interpretativa de la realidad (Hidalgo, 2009, p. 11). La ciencia construye modelos teóricos que no representan la realidad, son creaciones funcionales, con una coherencia lógica, que son sometidas experimentalmente conforme a convenciones establecidas previamente para demostrar su verdad o falsedad. La realidad y objetividad quedan circunscritas a una coherencia discursiva sin que traspasen la frontera de una distinción ontológica entre el ser y el conocer. La cuestión, si el conocimiento científico representa o construye un modelo de la realidad es la expresión del problema del conocimiento en el racionalismo moderno. En este trabajo se revisa el problema del conocimiento científico en cuanto a si es posible que los enunciados científicos sean la expresión del descubrimiento de una realidad diferente de la cognoscente o una construcción lógica, coherente y convencional pero no representativa de la realidad. Para esto se revisan las ideas constructivistas y su sustento filosófico en Kant, el conocimiento como acción de Maturana & Varela, los planteamientos de la inteligencia sentiente de Zubiri y, finalmente, las ideas del realismo científico.

La construcción de la realidad

Las teorías son meras construcciones que con el tiempo se vuelven obsoletas y se cambian por otras más funcionales, como la teoría de la luz que en el siglo XIX sostenía que la luz era una onda que se propagaba en el éter, un fluido que impregna al universo y a los cuerpos materiales. Las ondas de la luz se rigen por las leyes de reflexión y refracción de Fresnel (Cordero-Lecca, 2009). El éter surge como un concepto explicativo: no describía ningún fenómeno físico observable, pero facilitaba explicar determinados fenómenos como la propagación de la luz en el vacío. La existencia del éter permitía evitar la acción a distancia, servir de sustento para la propagación de los campos electromagnéticos y proporcionar un referencial privilegiado en el cual se hallaban expresadas las ecuaciones de Maxwell. En 1905, Einstein declaró prescindible al éter, pero dejó sin explicar cómo podía propagarse

la luz en el espacio vacío sin algún soporte material. En 1916 Einstein, terminada la teoría de la relatividad general, reivindica la existencia de un éter gravitatorio, afirmando que ésta no era incompatible con algunas características del antiguo éter electromagnético. “La supresión del término éter del vocabulario de la física no eliminó los problemas conceptuales que la hipótesis de su existencia resolvía. Aun hoy es posible reformular estos problemas en el marco de una teoría de campos” (Cassini & Levinas, 2009, p. 34). Algunas de las entidades que en la física se postulan en las teorías son entidades conceptuales que no necesariamente tienen un soporte ontológico pero son indispensables para la explicación de los fenómenos.

Muchas de las afirmaciones científicas que en este momento se consideran como verdaderas, con el paso del tiempo serán consideradas como falsas. Ante la imposibilidad de saber cuáles son verdaderas, es mejor no considerar las afirmaciones científicas bajo el criterio de verdad, sino bajo el criterio de instrumentalidad. El conocimiento científico es instrumental, funciona como explicación de un fenómeno de acuerdo a un método y en relación con algunos fines. Los modelos científicos no son revelados por la naturaleza, son construidos por los científicos, son mapas parciales de la realidad. La relación entre conocimiento científico y realidad no es una relación de verdad, es de funcionalidad. Los modelos científicos explican una parte de la realidad desde una perspectiva y puede haber otro que, desde otra perspectiva, explique otra parte de esa misma realidad explicada por otro modelo (Ballester, 2012). Se adopta como verdadera una explicación no por ser real sino porque es la mejor explicación. Cuando varias hipótesis explican un fenómeno, se elige como la mejor explicación del fenómeno la más coherente, profunda, probable o simple. Jean Perrin en 1913 argumenta que se acepta la existencia del átomo gracias a que permite obtener por diferentes procedimientos un valor coincidente con el número de Avogadro (Diéguez, 2016), número que sirve para medir cuantas entidades elementales se encuentran en un mol de una sustancia.

En la ciencia la representación de la realidad no es una descripción de ella, sino un diseño con una dimensión pragmática: guiar la acción y la investigación. No es una adecuación con la realidad, son bocetos que guían o son usados para otras cosas de tal o cual manera. No son una representación de la realidad, son una modelación de la realidad, sin que esto signifique

que la realidad es así, son modelos que permiten la acción en el mundo e investigar (Pierola, 2021). El constructivismo considera que el conocimiento no es la descripción de la realidad sino un modelo de ella. La relación entre sujeto que conoce y la realidad es una relación en la que el sujeto construye una interpretación de la realidad, esa interpretación no necesariamente significa que la realidad sea del modo como se interpreta (Marín *et al.*, 1999). El conocimiento no refleja una realidad externa tal cual es, sino una construcción de un mundo constituido por la propia experiencia y un propósito consciente para construirlo. El conocimiento es subjetivo, internamente coherente y externamente viable. El conocimiento no descubre la realidad, la crea y la organiza, es “producto de la adaptación interna que el sujeto realiza de la realidad que experimenta por medio de los sentidos” (Sánchez Robayo, 2020). El conocimiento se forma por la experiencia del sujeto con una realidad externa que es incognoscible por él.

El científico no describe objetivamente un mundo tal cual es. El científico crea una descripción sobre lo que considera relevante, quiere investigar, mostrar y comprobar experimentalmente de un modo acordado. El investigador construye un modelo funcional para explicar una realidad que puede ser adecuada o no según unos criterios consensuados (Ortiz, 2020). El sujeto es un constructor de la realidad. No hay acceso a una objetividad como una realidad independiente del sujeto. La validez del modelo está en función de la coherencia lógica y la funcionalidad operativa en su entorno. El conocimiento es una construcción personal y social, el conocimiento científico tiene esa misma condición. La naturaleza no tiene leyes, lo que se enumera como leyes de la naturaleza son simplemente el resultado de esta actividad humana llamada ciencia. Los conocimientos de la ciencia sobre el mundo son construcciones que pasan por un proceso de creación, comprobación y comunicación por instituciones sociales para ser validadas por la comunidad científica. Se observa el mundo y se trata de comprobar si las ideas y conceptualizaciones tienen sentido (Matthews, 1994). Los datos no surgen de la naturaleza, surgen de las hipótesis y teorías de los científicos que observan la naturaleza o diseñan los experimentos aprobados por la comunidad científica. El grupo de científicos tiene reglas muy definidas que califican la construcción científica como objetiva o no, por lo que los datos e hipótesis son producto de una actividad sociocultural (Anguita Virella, 2001).

En el constructivismo la relación entre saber y realidad es una adaptación o ajuste funcional, en tanto que lo que funciona para la vida del sujeto permanece y lo que no funciona se elimina; no sobrevive el más apto o lo más verdadero sino lo que mejor funciona. No hay una teleología, los propósitos los establece el ser humano, la explicación, la predicción y el control son meras formas de organizar, de construir el conocimiento humano, como si el mundo fuera teleológico, no hay fines, simplemente sobrevive y permanece lo que mejor funciona. El conocimiento no es pasivo, es una acción organizativa conforme es el entendimiento. Es una acción del entendimiento que sólo puede operar conforme él es, no es una acción sobre las cosas en sí. El conocimiento es el fruto de la acción del entendimiento, de la manera como organiza su experiencia. El intelecto organiza el mundo a partir del fluir de su experiencia. Las experiencias que se repiten o se evitan son evaluadas en cuanto su funcionalidad en un entorno que no conoce tal cual es, no se conoce la realidad exterior, el cognoscente sabe que esa experiencia ha sido funcional porque le permite seguir funcionando como organismo. El constructivismo no es una representación de la realidad exterior, es la creación de un modelo del flujo de experiencias repetidas y relaciones relativamente seguras para la construcción de un mundo más o menos confiable (Von Glaserfeld, 1994).

El constructivismo considera que el conocimiento es construido activamente por el sujeto, la función del conocimiento es adaptativa y permite organizar la experiencia, no descubrir la realidad (Martínez, 1999). Que cada individuo construya su propia realidad llevaría a un solipsismo, pero si hay otros muchos sujetos en la realidad construida, “mi punto de vista solipsístico se hace insostenible tan pronto como invento otro ser viviente autónomo a mi lado” (Von Foerster, 1994, p. 54), actuando conjuntamente se construye nuestra realidad. Son tantas realidades como sujetos hay, depende de la percepción del sujeto y la manera como la comunica. Se sabe lo que se conoce porque se comunica y en el proceso de comunicación, intervienen múltiples factores que van desde el uso de determinadas palabras y no otras, la interpretación de ellas por parte de quien recibe la información, la historia de la relación de los participantes en el proceso comunicativo, por lo que cada uno construye su propia realidad (Watzlawick, 1981). Si cada uno construye su realidad ¿es real la realidad?

¿Cómo sabemos lo que creemos saber? Son varias preguntas en una misma, la primera es qué sabemos, cómo sabemos lo que sabemos y qué creemos saber. Lo que sabemos está relacionado con la indagación que se hace de la realidad. El cómo sabemos implica que el conocimiento indague sobre su propia actividad para conocer la realidad. En cuanto a lo que creemos saber cuestiona los supuestos de la indagación de la realidad como una realidad externa al sujeto. El conocer la realidad está determinado por la misma actividad cognoscitiva, lo que se conoce es producto de esa actividad, “la realidad supuestamente hallada es una realidad inventada y su inventor no tiene conciencia del acto de su invención, sino que cree que esa realidad es algo independiente de él y que puede ser descubierta” (Watzlawick, 1994, p. 15).

Kant, el conocimiento del fenómeno

Todo lo que se conoce se conoce en un espacio y un tiempo, se presenta en un momento y en un lugar. “Espacio y tiempo valen como condiciones de la posibilidad de que nos sean dados objetos” (Kant, 1982, p. 86). Espacio y tiempo son formas a priori, son estructuras innatas de la mente que permiten que se dé y se organice el conocimiento. Para Kant, investigar el proceso de conocimiento es analizar primero las condiciones que posibilitan el conocimiento (Guerrero, 2005). En la relación del conocimiento entre objeto y sujeto, Kant se plantea cuáles son las condiciones de posibilidad para que se dé el conocimiento, se investiga cómo el sujeto se representa la realidad (García, 2006). Los fenómenos son como se nos presenta la realidad y se le da “el nombre de noúmenos a las cosas en sí mismas” (Kant, 1982, p. 151). Las cosas se conocen como fenómenos, como representaciones, no como son en sí mismas (Benzi y Soto, 2006). El conocimiento es determinación del sujeto sobre el objeto de conocimiento. Si el noúmeno fuera un elemento del proceso de conocimiento, sería parte del entendimiento, por consiguiente, un a priori, no una realidad externa y diferente al sujeto (Osorio, 1999). El conocimiento del noúmeno está condicionado por las formas a priori, por lo que la cosa en sí no es cognoscible (Neumann, 2016). El conocimiento del mundo no es tal cual es el mundo, como es en sí mismo, no se

conoce el noúmeno, sino cómo puede conocerlo el sujeto. No se sabe cómo es el mundo, lo que Kant investiga es cómo el sujeto se representa la realidad, cómo la razón por sus características representa la realidad. La razón está condicionada por las formas a priori, no a conocer el mundo como es en sí, sino a construir una representación del mundo.

La representación del mundo construido por la razón no es conocimiento de la cosa en sí, son representaciones del entendimiento que dependen de los elementos que el mismo entendimiento ha aportado a priori, lo conocido es una forma de pensar el objeto a priori. El objeto del conocimiento depende del mismo entendimiento. Las cosas las experimentamos como teniendo propiedades espacio-temporales que, de hecho, no tienen. El espacio y el tiempo son parte del inventario de la razón, por tanto, dependen de ella. No conocemos las cosas en sí, lo que se conoce es la representación que la razón hace de las cosas (Amado, 2019). La verdad como adecuación entre el entendimiento y el objeto da un giro radical con Kant, no es el entendimiento el que se conforma a los objetos, son los objetos los que se conforman al entendimiento (Straulino, 2019). La verdad es la concordancia del entendimiento consigo mismo. La verdad entendida como una relación de adecuación entre el entendimiento y la realidad, cambia en Kant a la adecuación de la realidad con el entendimiento. La realidad como tal es incognoscible, el noúmeno no lo conocemos, la razón crea una representación a partir de sus estructuras a priori, el objeto del conocimiento es creado por la razón, la verdad es la concordancia de la razón con el objeto del conocimiento, por lo tanto, la verdad es la concordancia de la razón consigo misma (Straulino, 2020).

Maturana, el conocimiento como acción

El conocimiento se da como resultado de una acción del organismo. “Conocer es acción efectiva, es decir, efectividad operacional en el dominio de existencia del ser vivo” (Maturana & Varela, 1984, p. 15). El conocer es un hacer por parte del que conoce y su hacer está determinado por su estructura biológica. El que conoce tiene una organización, una serie de relaciones entre los distintos componentes para que se le reconozca como tal, como

miembro de una clase específica. “Se entiende por estructura de algo a los componentes y relaciones que concretamente constituyen una unidad particular realizando su organización” (Maturana & Varela, 1984, p. 28). Los seres vivos son sistemas autónomos, lo que los define como unidad es su organización, una organización autopoietica, es decir una organización cuyo producto es sí misma, no hay separación entre productor y producto, el ser y el hacer es inseparable (Maturana & Varela, 1984, p. 29). “La célula es el ejemplo paradigmático concreto de una unidad autopoietica: su metabolismo consiste en una red de interacciones que interconectan sus componentes moleculares y produce moléculas que forman parte de la propia célula” (Moreira, 2004, p. 598).

El operar del sistema nervioso es expresión de su estructura y conexiones, la conducta surge según el modo como se establecen en él sus relaciones de actividad internas (Maturana & Varela, 1984). Opera con representaciones que hace del mundo y con una adecuación entre el operar del organismo y su mundo (Maturana & Varela, 1984). El operar de los seres vivos se da por una mutua adaptación entre el sistema y su medio (Becerra, 2016). Se puede observar un sistema en dominios diferentes. En el dominio del operar de sus componentes, de sus estados internos y sus cambios estructurales, desde esta dinámica el ambiente es irrelevante, no existe. Otra forma de observar es el sistema en sus interacciones con el medio, la historia de las relaciones entre el medio, la conducta del sistema, en esta perspectiva la dinámica interna es irrelevante. Estos dos dominios de descripción o perspectivas son necesarias, se pueden observar simultáneamente desde un dominio más abarcador. “Así no necesitamos recurrir a las representaciones, ni necesitamos negar que el sistema opera en un medio que le es conmensurable como resultado de su historia de acoplamiento estructural” (Maturana & Varela, 1984).

Observar los cambios de estado de un organismo lo señalamos como conducta. “Se llama conducta a los cambios de postura o posición de un ser vivo, que un observador describe como movimientos o acciones en relación con un ambiente determinado” (Maturana & Varela, 1984, p. 92). Los cambios en el organismo dependen de su estructura, las expectativas del observador los califican como éxito y fracaso. Las perturbaciones externas modulan el ir y venir de los balances internos. Por ejemplo en la visión, por cada

neurona de la retina que se proyecta a nuestra corteza visual, se conectan a esa misma zona más de cien neuronas que provienen de otras partes de la corteza y del núcleo geniculado lateral del tálamo que se superponen a la acción de la retina en una relación de efecto mutuo y no de una simple secuencialidad. El proceso de conocer está fundado en el organismo como una unidad y en el cierre operacional del sistema nervioso, el conocer es hacer correlaciones censo-efectoras en los dominios de acoplamiento estructural en que se existe (Maturana & Varela, 1984, pp. 92-111).

El operar del sistema nervioso no es ninguno de los dos extremos: ni representacional ni solipsista. No se da el solipsismo porque el sistema nervioso, como parte del organismo, participa en las interacciones de éste en su medio, las que continuamente gatillan en él cambios estructurales que modulan su dinámica de estados. Esto es así a pesar de que para el operar del sistema nervioso no hay afuera ni adentro, sino sólo manutención de correlaciones propias que están en continuo cambio. “Tampoco [es] representacional porque, en cada interacción, es el estado estructural del sistema nervioso el que especifica cuáles perturbaciones son posibles y qué cambios gatillan ellas en su dinámica de estados” (Maturana & Varela, 1984, pp. 112-113).

El sistema nervioso es una unidad con clausura operacional definido por sus relaciones internas, en las que las interacciones sólo actúan modulando su dinámica estructural. No capta información del mundo externo, sino que interactúa selectivamente con el medio al especificar qué configuraciones del medio son perturbaciones y qué cambios estructurales gatillan éstas en el organismo para seguir operando y no desintegrarse. En cada instante se conserva el acoplamiento estructural, adaptación del organismo a su medio de interacción (Maturana & Varela, 1984).

La conducta es un fenómeno relacional que el observador señala entre el organismo y medio. La interacción está determinada por la estructura del organismo. Al conjunto de interacciones de los organismos de una especie, que no depende de las peculiaridades del individuo, se les nombra conductas instintivas o determinadas genéticamente. Se les llama aprendidas a las interacciones que el individuo desarrolla después de una historia particular de interacciones. Lo que se entiende como aprendizaje es “una expresión del acoplamiento estructural, que siempre va a mantener una compatibilidad

entre el operar del organismo y el medio en que éste se da” (Maturana & Varela, 1984). El conocimiento definido por el observador, una conducta efectiva en un contexto señalado. El vivir implica el acoplamiento estructural continuo como ser vivo en un contexto, por lo que vivir es conocer, “vivir es una acción efectiva en el existir como ser vivo” (Maturana & Varela, 1984, p. 116). El sistema nervioso participa en los actos cognoscitivos de dos maneras: como una estructura con una red interneural con clausura operacional, con una enorme diversidad de conexiones sensomotoras que permiten operar al organismo; y, de una segunda manera, abre al organismo a nuevas dimensiones de acoplamiento estructural que le permitan, al organismo, asociaciones de gran diversidad de estados internos con la diversidad de interacciones que pueda realizar. Un sistema nervioso tan rico y vasto hace posible en el hombre la autoconciencia y lenguaje (Maturana & Varela, 1984).

La comunicación es una actividad del organismo como otras, sólo que se da en el dominio del acoplamiento social. “Como observadores, designamos como comunicativas las conductas que se dan en un acoplamiento social, y como comunicación, la coordinación conductual que observamos como resultado de ella” (Maturana & Varela, 1984, p. 129). Se presentan conductas filogenéticas y ontogenéticas, como especie y como individuo. La ontogenia se refiere a “la historia de los cambios estructurales de una determinada unidad autopoiética” (Moreira, 2004, p. 598). Lo filogenético hace referencia a los cambios biológicos que han presentado los organismos en su evolución como especie. En la comunicación no se transmite información que procesa otro organismo. En la comunicación cada persona dice lo que dice y oye lo que oye según su propia determinación estructural, desde la perspectiva del observador siempre hay cierta ambigüedad. En las conductas comunicacionales se realiza un mutuo acoplamiento lingüístico, “no porque el lenguaje nos permita decir lo que somos, sino porque somos en el lenguaje, en un continuo ser en los mundos lingüísticos y semánticos que traemos a la mano con otros” (Maturana & Varela, 1984, p. 155). El ser humano se transforma continuamente en el devenir continuo del mundo lingüístico que se construye entre los seres humanos.

El fenómeno del conocer genera la pregunta por el conocer, es una pregunta que está en el mismo dominio, es el conocimiento del conocimiento. No se está en el extremo objetivista, el mundo se representa tal cual es, ni en

el extremo idealista, o solipsista, el mundo que se representa es una plena construcción del sujeto. Es una solución intermedia, hay una regularidad en el mundo experimentado a cada momento, pero no hay una referencia independiente al mismo tiempo del sujeto que conoce. Como observador y descriptor del mundo se interacciona con él, se hace con la estructura que se tiene, la condición filogenética, y con la propia historia de las interacciones, la condición ontogenética. Se está inmerso en esta circularidad, el mundo se conoce de acuerdo al conocedor y el conocedor cambia de acuerdo a lo que conoce en su interacción con el mundo. Se sabe del mundo a manera del que sabe y lo que se sabe del mundo cambia cuando se sabe del mundo. Es una circularidad que no es idealista ni objetivista. El conocimiento del observador es el resultado de un acoplamiento estructural en el dominio experiencial, hay una identidad entre acción y conocimiento, todo conocer es un hacer (Maturana & Varela, 1984).

Zubiri, el conocer de la inteligencia sentiente

Zubiri prefiere hablar de una teoría de la inteligencia y no de una teoría del conocimiento. No hay prioridad entre saber y realidad, están en la misma raíz. Lo específico de la inteligencia es estar en realidad y estar en realidad es aprehender las cosas como reales (Badía, 2014) La conciencia es la sustantivación del darse cuenta, el darse cuenta es darse cuenta de algo que está presente, que está así antes de darse cuenta, su existencia no depende del darse cuenta. El darse cuenta es un momento del acto de intelección. El darse cuenta es un acto de aprehensión, es una captación de lo presente y darse cuenta de lo captado, ser consciente de que se está aprehendiendo algo. La aprehensión sensible es lo que constituye el sentir. El sentir es un proceso con tres momentos: suscitación, modificación tónica y respuesta. Suscitación es todo lo que desencadena una acción en el sujeto, la suscitación puede ser exógena o endógena. La suscitación modifica el estado del tono vital en el que se encuentra el sujeto, provocando una respuesta en el organismo. El sentir es una unidad procesual que aprehende lo que lo suscita, es decir, una aprehensión sensible que da inicio al proceso del sentir (Zubiri, 1998, pp. 21-31).

La aprehensión es una impresión, es una afección del sentiente por lo sentido, los colores, el sonido, la temperatura, etc., que afectan al sentiente. La impresión hace presente la alteridad: lo que impresiona y la impresión. La impresión es la presentación de algo otro en afección que impresiona al sentiente con el conjunto de sus características. La presentación de la alteridad no es en abstracto, sino la presentación de lo otro en tanto otro, con formas y características específicas, concretas, color, temperatura, olor, etc., como ser autónomo, independiente del sentiente. La aprehensión sensible se da al modo del sentiente, la impresión es de lo otro, no es producción de lo otro por el sentiente. Es un quedar, un dejar una impresión en el sentiente. Es signar, la función del signo es marcar, dejar impresión. El signo primero marca y, posteriormente en el proceso, a la marca, a la señal se le da una significación (Zubiri, 1998).

Zubiri usa el termino *reidad*, que significa ‘realidad’, ‘ser de suyo’, para remarcar que no es producción del cognoscente, sino diferente al sujeto. La realidad se presenta no como acto sino como actualidad; desde la manera como algo “se hace presente” ante nosotros, se presenta como algo propio, como algo “de suyo” (Vargas, 2018). El calor se aprehende como reidad, como “ser de suyo”, como independiente del sujeto y no como inferencia. Lo que se aprehende no es una mesa, se aprehenden las características de lo que llamamos mesa, color, tamaño, forma, etc., lo que “es de suyo”. Las cosas como momentos o partes de la vida del sujeto es lo que llama “cosa-sentido”. Las características de la mesa “es de suyo”, es “cosa-realidad” cuando a esas características que se aprehenden se les llama mesa es “cosa-sentido”. La mesa no es “cosa-realidad” es “cosa-sentido”. Cosa real es aquella que actúa sobre las demás cosas o sobre sí misma en virtud formalmente de las características que posee “de suyo”.

La impresión de la realidad es propia del acto de la aprehensión, sentir es aprehender algo en impresión. Aprehender algo como real es inteligir. Es el acto elemental radical y primario de la inteligencia. Todo otro acto intelectual está constitutiva y esencialmente fundado en el acto de aprehensión de lo real como real (Zubiri, 1998). Impresión de realidad en cuanto impresión es sentir. Pero por ser de realidad es inteligir. Impresión de realidad es sentir e inteligir. Son dos momentos de un mismo acto. El momento sentiente es impresión, el momento intelectual es de realidad. Zubiri nombra como inte-

ligencia sentiente a la aprehensión impresiva de la realidad. Sentir algo real es estar sintiendo intelectivamente. La intelección no es intelección de lo sensible, sino que es intelección en el sentir mismo. La reidad está dada por los sentidos en la inteligencia. Esta reidad es la que se conceptúa y se juzga (Zubiri, 1998).

No existen actos de conciencia. Existen tan sólo actos conscientes, algunos como la intelección son ciertamente todos conscientes, pero no son intelectivos por ser conscientes, sino que son conscientes por ser intelectivos. La esencia del acto de inteligir es ser mera actualidad de lo inteligido en la intelección sentiente. Las cualidades sensibles como olor y color son reales en la percepción, no son cualidades sensibles propias de las cosas, sino que el cognoscente las percibe como reales. El color verde los humanos con la estructura sensorial lo perciben como verde, otra estructura sensorial diferente a la humana la puede percibir con otro color, pero la característica que hace que se perciba como verde es una característica de la cosa (Zubiri, 1998).

El signo deja una impresión en el sentiente, el signo es autónomo e independiente al sujeto, es decir es objetivo. "Objetivo significa aquí la mera alteridad signitiva respecto al aprehensor en cuanto se impone a éste" (Zubiri, 1998, p. 52). De su objetividad es de lo que el signo recibe su fuerza de imposición. Sentir consiste en aprehender algo como mero suscitante objetivo del proceso sentiente. La cosa real es aquella que actúa sobre las demás cosas o sobre sí misma en virtud formalmente de las características que posee "de suyo" (Zubiri, 1998). Realidad es lo que es "de suyo" y objetividad es autonomía del signo. Para que los conceptos lo sean de realidad han de apoyarse intrínsecamente y formalmente en la realidad sentida (Zubiri, 1998).

La subjetividad no es que dependa de "mí", es algo de la cosa, es en "mí" por ser "de suyo", de la cosa en "mí". "La esencia de la subjetividad consiste no en ser un sujeto de propiedades, sino en «ser mí»" (Zubiri, 1998, p. 165). Es en "mí" algo que es "de suyo". La intelección no es una relación del sujeto y el objeto. Es un estar presente, es una actualidad respectiva de sujeto y objeto. Todo conocimiento es subjetivo no porque lo genere el sujeto, sino porque ha sido signado en el sujeto. Las cualidades sensibles son realidad en la percepción. El color no es producido por la onda, el color es la onda percibida, es la realidad perceptiva visual de la onda misma. La cualidad y

la onda son la misma cosa. Las cualidades sensibles son una realidad perceptiva de lo que cósmicamente excede de ellas. “Lo real percibido, pues, es lo que nos lleva inexorablemente a lo real allende lo percibido; lo real allende lo percibido no tiene más justificación que lo real percibido” (Zubiri, 1998, p. 187). Las partículas elementales al igual que los átomos y las ondas electromagnéticas no son percibidas por sí mismas. No son aprehensibles de manera sentiente, pero son necesarias para lo que se percibe. La ciencia no sólo explica lo percibido, los conceptos, leyes y teorías intentan explicar la realidad entera del cosmos.

La intelección aprehende lo real impresivamente, lo real es algo sentido, es una alteridad, es ella misma en cuanto “de suyo”, las características aprehendidas del objeto, que Zubiri les llama notas, constituyen lo real. La cosa real es aprehendida como real en sí y por sí misma. Es “de suyo” lo que es. “Verdad es la intelección en cuanto aprehende lo real presente como real” (Zubiri, 1998, p. 230). La realidad es lo que da verdad, y a este “dar verdad” le llama verdatear. La realidad verdadera en intelección. Inteligir, es aprehender lo real como real. Hay una unidad entre inteligencia y realidad, no es una relación, es una respectividad: es el “estar” aprehensivamente en la realidad, sintiendo la realidad como “de suyo”, una realidad presente en la que se está instalado; no se va a la realidad, la realidad está (Zubiri, 1998). La intelección humana es aprehensión impresiva de la realidad; es el estar presente de lo real y ser consciente de ello. Se está instalado en la realidad en cuanto realidad (Sáez, 1993). La intelección es formalmente aprehensión directa de lo real, no a través de representaciones ni imágenes; es una aprehensión inmediata de lo real, no fundada en inferencias, razonamientos o cosa similar; es una aprehensión unitaria. Lo real no sólo son las cosas sino el sujeto mismo que conoce es real. “La personalidad es un modo de actualidad de mi propia realidad en el campo de las demás realidades y de mi propia realidad” (Zubiri, 1998, p. 273). El cognoscente es una realidad presente con una historia de experiencias que influyen en su vida y en la manera como la vive.

La realidad se *intelige* como realidad y como es respecto de otras cosas reales. Logos es la intelección de una cosa real desde otras cosas reales. No se aprehende la mesa, se aprehende una cosa con propiedades que llamamos mesa, el logos es el que construye la cosa-sentido. El logos es la intelección

de la realidad con respecto de otras cosas. El logos es una intelección afirmativa que puede ser fundada en otros logos, esto es silogismos, lo que ordinariamente se llama razonamiento. El logos no sólo es afirmación también es colegir. El razonamiento no constituye por sí mismo una intelección de lo real, se dirige a lo real. La razón es una intelección del mundo, es marchar hacia lo real desde el logos. Si el logos es sentiente luego la razón es sentiente, se fundan en lo real, no están fuera de lo real, están en lo real hacia lo real. “La razón no tiene que lograr la realidad, sino que nace y marcha ya en ella” (Zubiri, 1998, p. 278). La vida humana es vida en la realidad, por tanto, es algo determinado por la intelección misma. “No es la vida lo que nos fuerza a pensar, sino que es la intelección lo que nos fuerza a vivir pensando” (Zubiri, 1998, p. 285). Todo lo expuesto, según Zubiri, no es una construcción teórica, sino que es un simple análisis, ciertamente prolijo y complicado, pero simple análisis del acto de intelección sentiente, esto es, de la impresión de realidad.

La realidad como evidencia

En el realismo gnoseológico se parte de la evidencia de que el conocimiento de la realidad es un acto. La conciencia no impone la realidad, la realidad es la que se impone a la conciencia del sujeto que conoce (Kasely, 2016). El realismo como corriente de pensamiento considera que la existencia de la materia es independiente del sujeto cognoscente (Vargas, 2020). La existencia de la realidad es patente, es un hecho. El cognoscente no va a la realidad, vive y está en la realidad, él mismo es una realidad. “El idealista piensa y pensando crea la realidad, el realista únicamente conoce en un acto del entendimiento que consiste en captar el objeto, la realidad proporcionada por los sentidos” (Serrano, 1977, p. 48). Ver la luna es un proceso que va de la retina al cerebro, la luna está presente en el córtex cerebral, área 17 de Brodmann, como aprehensión sin una representación vicaria (Parrilla, 2014).

La realidad es aprehendida no inventada o construida por la razón. Las cosas se hacen presentes desde sí mismas, se hacen presentes a una inteligencia, las cosas actúan sobre sí mismas o sobre las demás en virtud de las notas o características que poseen. “Realidad es un modo de constituirse

dinámica y físicamente las cosas” (Sierra-Lechuga, 2022, p. 205). Las cosas aparecen como realidades, como fuertemente impuestas, afectantes y radicalmente otras que la propia inteligencia ante la que aparecen. Realidad es lo que se presenta ante el sujeto cognoscente, no como voluntad de la realidad sino como mera presencia. El sujeto cognoscente aprehende la realidad en la impresión de la realidad en él (Abellán, 2022). La realidad es presencia de sí misma e independiente del que la conoce.

La realidad imprime sus características, color, olor, etc., en el cognoscente. El conocimiento es una aprehensión de la realidad. En el lenguaje aristotélico se le llama forma a la configuración externa de algo, a todas las características reales que marcan una diferencia. Forma es determinación (Llano, 2015). La impresión es aprehensión de la realidad en el cognoscente. La forma es realidad que se imprime en el sujeto. Esta realidad es lo que es, no depende del sujeto que la conoce. En el lenguaje aristotélico tomista el ser es lo que es, es una verdad ontológica. Tomás de Aquino lo expresa como que “es verdadero aquello que manifiesta y declara el ser” (Cañas & Rodríguez, 2013, p. 663).

No es en la aprehensión en donde se da la verdad. En la aprehensión se imprime el ser. Cuando se afirma algo del ser es cuando se da la correspondencia entre lo que se dice del ser y lo que es. La verdad está en el juicio en cuanto a lo que se afirma o niega del ser que en la sensibilidad del sujeto ha sido impreso. *Veritas est adaequatio intellectus et rei*. La verdad es la adecuación del intelecto y la cosa. *Adaequatio* contiene las partículas *ad*, *aequum* y *tio*, lo que indica movimiento hacia lo igual o semejante. La verdad es un movimiento del cognoscente a la cosa sensible. El conocimiento inicia por asimilación, del cognoscente a la cosa conocida, de modo que dicha asimilación es causa del conocimiento. La cosa es impresa, es captada, aprehendida como ella es. La *adaequatio* es un movimiento hacia la igualdad del que conoce y la cosa, el que conoce y lo conocido son diferentes, no son semejantes. “Cuando el juicio se adecúa a lo que está fuera, en la cosa, se dice que es verdadero; y cuando no es así, falso” (Araos, 2019). La falsedad consiste en la desigualdad entre el juicio y la cosa y la verdad en la adecuación del intelecto y la cosa.

El intelecto vuelve sobre sí mismo, sobre los actos cognitivos primarios dados en la aprehensión, para conocer dichos actos y la proporción o ade-

cuación de ellos a la realidad juzga que la cosa es así o no es así verdaderamente. La verdad es conocida cuando el entendimiento vuelve sobre sus actos y la naturaleza de ellos, de aprehensión y adecuación. En la reflexión, en la vuelta sobre sí mismo, el intelecto se conoce conociendo, conoce la aprehensión, la afirmación o negación de la cosa, la proporcionalidad de la adecuación con la cosa, se conoce como actuación del conocer (Cañas & Rodríguez, 2013).

La realidad permanece siendo la misma con la aprehensión o interpretación o no del que conoce. La verdad está en el juicio que afirma algo o niega de la realidad. La verdad gnoseológica es continuación de la verdad originaria del ser, la verdad ontológica. El ser es el que se hace patente en la cognición (Buganza, 2017). La realidad presenta diferentes seres que, por sus notas o características propias y específicas se les da un nombre como mesa o piedra. El concepto es una expresión del juicio, es predicar respecto de algo. Cuando la significación es idéntica de un término en relación con todos sus significados se le llama univocidad, sólo tiene un significado.

Se llama equivocidad cuando la significación es diferente de un término en relación con sus significados, puede significar varias cosas, por ejemplo: gato puede significar animal, un instrumento mecánico, un juego. “La analogía es la significación de un término en relación con sus significados en parte idéntica y en parte diferente” (Beuchot, 2015, p. 132). Los sentidos de los términos análogos están sistemáticamente relacionados entre sí. La analogía se pone entre la univocidad y la equivocidad. “Lo propio de la analogía es la proporción y la atribución jerarquizada. La proporción la hace buscar una igualdad proporcional, en lo cual consiste la equidad” (Beuchot, 2009, p. 15). El concepto de bien es un concepto análogo, cuando se habla del bien puede ser el bien útil, el bien honesto, el bien sensible.

La predicación analógica se da cuando expresa una realidad que se presenta igual bajo un aspecto, pero diferente también. Hay una semejanza. La piedra, el vegetal, el animal y el hombre son seres, se presentan con una cierta igualdad en cuanto existen, pero son diferentes en cuanto que las características propias de cada uno son diferentes. Lo que es común o semejante en cada uno de ellos es la existencia, son seres (Roig, 1979). Cuando se habla del ser se habla de la existencia de seres muy diferentes entre sí. Con el proceso de abstracción, fijarse en algunas características y dejar de un

lado otras, el concepto es más análogo. Cuando se presentan un conjunto de características, como color, forma, tamaño y peso, lo llamamos mesa; se dejan de lado algunas características y se acentúan otras, como que es un tablero de superficie horizontal sostenida a una altura por patas. Estas últimas características permiten que usemos el concepto de mesa a una redonda, cuadrada o rectangular, con tres, cuatro patas o más. Por lo que el concepto mesa no se usa sólo para esta mesa concreta y específica sino para el conjunto de seres que tienen las características generales de una mesa. Lo que existe es lo individual y singular; las definiciones, juicios y conceptos las crea la razón por el proceso de abstracción a partir de lo singular y concreto (Roig, 1987). Las realidades definidas son realidades análogas en cuanto a la semejanza que comparten, pero son diferentes en cuanto a sus características singulares.

Los términos teóricos usados en la ciencia son un instrumento para expresar la realidad investigada, algunos designan una entidad real y otros sólo un ente de razón. Un ente de razón es el que existe sólo en el entendimiento, que es pensado por la razón como ente; aunque no posea una entidad fuera de la mente, sirve para explicar, retener e imaginar más fácilmente las cosas entendidas como la negación o la relación. Ejemplo: cuando se habla de la muerte, la muerte es un ente de razón, lo que existe son muertos o un proceso de vida que está terminando. Los entes de razón ayudan a explicar relaciones, como el concepto tiempo, que hace referencia a la medida de una sucesión de momentos. Hay entes de razón con fundamento en la realidad, son los dichos anteriormente y hay otros que no tienen fundamento en la realidad, son totalmente imaginarios como las quimeras (Barroso, 2011).

La verdad ontológica hace referencia la existencia del ser, la verdad gnoseológica hace referencia al conocer del ser. El conocer el ser, la realidad desde la actividad científica, se le ha denominado filosofía de la ciencia o epistemología, aludiendo al saber de la ciencia con el vocablo griego *episteme*. La corriente de pensamiento que propone que las teorías científicas describen la realidad tal cual es y no es una construcción se conoce como realismo científico ontológico (Mondragón, 2021). El debate es sobre la relación entre teorías científica y realidad, si el conocimiento científico conoce la realidad o son meras entidades teóricas que explican, pero no describen la realidad (Diéguez, 2016).

La objetividad como expresión de la subjetividad

El concepto de objetividad hace referencia a que el conocimiento científico tiene la posibilidad de presentar los hechos tal y como son, con independencia de las valoraciones y preferencias del investigador. La singularidad del que conoce, influenciada por sus experiencias, época, valores y conocimientos, es un factor que determina si se conoce la realidad tal cual es o si el saber de la realidad es una construcción propia del sujeto que conoce, una realidad al que el sujeto impone las leyes propias de su conocer. La realidad es construida por cada sujeto, si esto es así ¿es posible hablar de una realidad válida para todos?

La objetividad no niega la subjetividad del investigador, es un sujeto que conoce, en una circunstancia específica, con ideas, valores y conductas propias de la cultura e historia personal. Esto no implica que no pueda pronunciarse sobre un mundo externo a él, que sus afirmaciones sean validadas por la metodología y replicabilidad por otros investigadores. Establecer criterios intersubjetivos garantizan que las afirmaciones no son propias del investigador, que pueden ser constatadas por otros (Aguirre-García, 2020). La validez de las afirmaciones no depende de un sujeto sino de un conjunto de intersubjetividades que conocen del tema y la metodología (Bolaños & Carvajal, 2109). Toda investigación científica involucra valores epistémicos y no epistémicos. Los valores no epistémicos son aquellos propios de las preferencias personales, políticas, religiosas y morales. Los valores epistémicos son aquellos propios de la actividad científica, que está encaminada al conocimiento del mundo como una realidad externa al sujeto que se rige por su propio dinamismo, a representar los hechos tal como son, con independencia de preferencias y valoraciones sobre dichos hechos (Gensollen & Jiménez, 2018).

Este planteamiento no pone en duda la factualidad del mundo, la existencia de una realidad externa al sujeto cognoscente. Considera que “el lenguaje científico cuenta con un referente real del que predica alguna propiedad, que ha sido captada y se encuentra en dicha entidad” (Alonso, 2021, p. 127). No es una realidad construida sino descubierta. El planteamiento es cuánto de lo expresado en la teoría científica es un proceso real y cuánto es

un referente meramente conceptual que ayuda a explicar la realidad. La investigación de una realidad comienza con una precomprensión de la misma: el investigador científico señala la realidad a investigar con un lenguaje, códigos de conducta y pensamiento. Los componentes observacionales y experimentales son identificados e investigados en la esfera del lenguaje del investigador, la realidad está atrapada en el lenguaje de él. La expresión de lo observado o experimentado también está encapsulado en el lenguaje del científico. El lenguaje científico expresa la realidad inteligida y ésta es expresada por el lenguaje científico. Comprender el lenguaje científico es comprender la realidad, la comprensión de la realidad está constreñida a los límites del lenguaje. Lo que existe, existe en el lenguaje. La realidad que existe es la comprendida y “tanto lo comprendido como lo aún por comprender están sustentados en una existencia injustificable para la comprensión, que puede ponerlo todo menos la existencia” (Vilaplana, 2020, p. 49). La comprensión se adquiere por y desde el lenguaje, la prueba de lo comprendido es el dominio de la realidad; someter lo comprendido a las pruebas que lo hicieron posible refuerza la comprensión y la comprensión se apoya en las pruebas. Este mutuo apoyo es la certidumbre de los enunciados científicos.

El lenguaje científico es el medio para expresar la teoría, experimento y realidad. El lenguaje científico expresa la correlación entre experimento y teoría que muestra una realidad estructurada e independiente de los seres humanos. La metodología desarrollada por científicos para estudiar la realidad es la que da cuenta de la correlación entre lenguaje y realidad (Bay, 2000). Cada ciencia en condiciones específicas y particulares da cuenta de su metodología para ofrecer un conocimiento con objetividad de acuerdo al ámbito de la realidad estudiada y establecer la correlación entre teoría y realidad. En cuanto que lo que se dice del objeto de estudio es inherente al objeto y no una propiedad que está sólo en la mente de quien lo estudia (Rengifo-Castañeda *et al.*, 2018).

El uso de una metodología apropiada da resultados objetivos, una correspondencia entre la realidad y la expresión o formulación teórica. Una proposición es verdadera si y solo si corresponde a hechos o eventos que existen independientes del sujeto que los expresa (Sankey, 2022). La objetividad hace referencia al conocimiento obtenido y a cómo se obtuvo. En cuanto que el conocimiento es objetivo se alude que hay una adecuación entre el

objeto conocido y el conocimiento. En cambio cómo se obtiene denota las estrategias cognitivas adecuadas y que pueden ser replicadas para obtener el mismo resultado, por cualquier sujeto competente en esa área de estudio de la realidad. La objetividad no significa que se niegue la subjetividad del sujeto cognoscente, es a partir de la propia subjetividad que se conoce, la objetividad está relacionada con una descripción de la realidad haciendo a un lado los prejuicios, valoraciones y deseos de cómo debiera ser (Cupani, 2011).

La teoría de la física cuántica ha ayudado a revisar la idea de si es posible conocer el mundo tal como es. La física cuántica es capaz de predecir resultados experimentales con gran precisión sin que tenga la capacidad de responder el porqué de los resultados y predicciones. A nivel cuántico la materia es un conjunto de ondas en movimiento hacia todas direcciones. El electrón presenta un movimiento orbital simultáneo, con una casualidad no lineal en diferentes direcciones, por lo que no es posible determinar su posición de un momento a otro. Hay un experimento en física de un fotón al que se le hace atravesar por dos ranuras en una pantalla, si se colocan detectores de partículas a un lado de cada ranura, el fotón se comporta como partícula, pero si se le coloca una pantalla entre las ranuras y los detectores de partículas, el fotón se comporta como una onda. El fotón se comporta como onda y como partícula. El observar y medir determina lo observado y lo medido. Pareciera que el movimiento como partícula y como onda no son propiedades de la luz, sino representaciones que dependen de la interacción con el investigador y el instrumento de investigación (Vallejo, 2005). En la teoría cuántica se da la causalidad, expresada en leyes definidas que funcionan en el mundo subatómico, la precisión para su cálculo depende del refinamiento de las teorías. La limitación del conocimiento del mundo subatómico está condicionado a la interferencia del observador por la energía y los instrumentos usados. El comportamiento de las partículas cuánticas, la magnitud, escala en la medida e instrumentos son diferentes a del mundo macroscópico (Alemañ, 2014).

Con esto se entiende que el conocimiento obtenido es una construcción parcial del investigador, condicionada por sus instrumentos y conocimientos de una realidad más amplia. El conocimiento de una disciplina es limitado y parcial, ya “que las realidades cognoscibles de la naturaleza y del

hombre no pueden ser descubiertas por una rama exclusiva de una ciencia particular, dado que ella misma se halla imposibilitada para explicar de forma concluyente y absoluta los problemas que aborda” (Vallejo, 2005, p. 103). Los avances tecnológicos y de la disciplina estudian una realidad alejada de lo perceptualmente sensible que necesita de la convergencia de diferentes áreas del saber. La riqueza de la realidad no es agotada con el quehacer de una disciplina, la concurrencia de diferentes áreas del saber es lo que permite ir conociéndola y adecuar los juicios sobre ella.

Conclusiones

El cuestionamiento de si el conocimiento científico conoce la realidad o la construye a partir de los avances en la física con la teoría cuántica vuelve a plantear el problema del conocimiento en general. El conocimiento científico es una forma de conocer, usa una metodología propia y específica en cada disciplina, pero ante todo es un conocer. El conocer es un proceso, de lo que se puede hablar del conocer es mostrar cómo se da este proceso. El idealismo para explicar el conocimiento parte del sujeto que va a conocer la realidad, un sujeto que se conoce como sujeto y que tiene la intencionalidad de conocer la realidad. El realismo gnoseológico presenta el conocimiento como un hecho. Concebirse como sujeto que conoce es un proceso de reflexión que se da después de conocer. ¿Cómo puede concebirse como sujeto que conoce sin haber experimentado el conocimiento? La experiencia primigenia es la impresión de la realidad en el que conoce. Hablar de las características del sujeto que conoce la realidad es producto de la reflexión posterior al conocer. Mostrar el proceso del conocimiento es mostrarlo desde el acto primigenio. Reflexionar sobre el proceso del conocimiento es un acto posterior al conocer. Hacer juicios, afirmar o negar algo da las condiciones de posibilidad de errar.

El conocimiento científico da cuenta de la realidad por medio de hipótesis, la relación de dos o más variables. Cada disciplina ha desarrollado una metodología para validar y replicar las afirmaciones que explican la realidad. En los juicios sobre la realidad es posible el error, el método científico a través del tiempo se ha ido refinando en cada área del saber para minimizar

en lo posible el error. Comprender, controlar y predecir es el ideal del conocimiento científico; explicar la realidad es afirmar o negar algo sobre ella. Actuar de acuerdo a los enunciados y obtener los resultados deseados es lo que permite afirmar que el conocimiento es verdadero. A una mayor riqueza de conocimientos se presenta un lenguaje más preciso y amplio para describir lo conocido, al igual que instrumentos cada vez más sofisticados para apreciar los hechos, como ha sucedido en la física cuántica, que para conocer las partículas subatómicas ha necesitado de instrumentos que requieren una cantidad considerable de energía, de manera que lo que se estudia no es el fenómeno como se da en la naturaleza, se estudia el fenómeno más la intervención de los instrumentos en el fenómeno.

La realidad la conocemos al modo humano, es la única forma de conocerla, los instrumentos son para presentar la realidad ante nosotros para que podamos percibirla a nuestro modo, ayudan a refinarla o ampliarla. El microscopio y el telescopio nos muestran una realidad que no es perceptible en el rango de visión que tenemos. Otro tipo de instrumentos son para medir la realidad que se nos presenta. La labor en las diferentes áreas del saber es considerar los resultados que se obtienen haciendo uso de ambos tipos de instrumentos. Conocimiento científico y uso de instrumentos están imbricados en una circularidad. Conforme conocemos, podemos actuar y transformar la realidad, podemos crear tecnología; conforme creamos tecnología podemos descubrir otros aspectos de la realidad. Expresar lo que se descubre implica crear un término nuevo o resignificar uno ya existente. La creación de los entes de razón ayuda a entender el fenómeno y permite seguir investigando, como el número, que en la realidad no existe, pero sirve para expresar la relación entre la cantidad y la unidad, una realidad discreta frente a una continua. El ente de razón es la materia prima en las matemáticas, la verdad de cualquier expresión matemática no sólo atiende a la coherencia lógica sino a su viabilidad en la aplicación de la realidad. El lenguaje científico se expresa de una manera lógica y coherente de una porción de la realidad descubierta que da la posibilidad de seguir descubriéndola y transformándola. La ciencia es un modo de conocer la realidad que no se construye ni se inventa, se descubre.

Referencias

- Abellán, P. (2022). Reología: confluencia entre filosofía y ciencia. *Revista de Filosofía Fundamental*, 0, 273-295.
- Aguirre-García, J. C. (2020). La posibilidad de la objetividad en ciencias humanas. *Cinta de Moebio*, 67, 1-13.
- Alemañ Berenguer, R. A. (2014). Realismo clásico y realismo cuántico. *Thémata. Revista de Filosofía*, 49, 15-32.
- Alonso, R. A. M. (2021). Objetividad y verdad en la ciencia de la educación como ciencia de diseño. *Sophia, Colección de Filosofía de la Educación*, 31, 107-128.
- Amado, M. (2019). La refutación kantiana del idealismo y el realismo ingenuo reconsiderado. *Revista de Estudios Kantianos*, 4(2), 382-396.
- Anguita Virella, F. (2001). Contra el constructivismo. *Enseñanza de las Ciencias de la Tierra: Revista de la Asociación Española para la Enseñanza de las Ciencias de la Tierra*, 9(3), 235-238.
- Araos San Martín, J. (2019). Tomas de Aquino y el concepto tradicional de la verdad, según Ser y tiempo, §44. *Anales del Seminario de Historia de la Filosofía*, 36(2), 477-493.
- Badia Serra, E. B. (2014). El logos sentiente, la aprehensión primordial de realidad y la impresión de realidad en la filosofía de Xavier Zubiri. *Teoría y Praxis*, 25, 3-35.
- Ballester, M. J. (2012). *El naturalismo en filosofía. Análisis de las propuestas de Laudan y Giere*. Universitat de Les Illes Balears.
- Barroso, F. O. (2011). Los entes de razón en Suárez. Una concepción barroca de la realidad. *Anales del Seminario de Historia de la Filosofía*, 28, 135-161.
- Bay, G. (2000). La polémica sobre la objetividad de la ciencia. *Contextos*, XVII-XVIII (33-36), 13-29.
- Becerra, G. (2016). De la autopoiesis a la objetividad. La epistemología de Maturana en los debates constructivistas. *Opción*, 32(80), 66-87.
- Benzi Zenteno, I., & Soto Herrera, C. (2006). Teoría kantiana de la actividad mental: algunos problemas desde la ciencia cognitiva. *Revista de Filosofía*, 62, 41-58.
- Beuchot, M. (2009). La hermenéutica analógica en la filosofía. *Revista Interamericana de Investigación, Educación y Pedagogía*, 2(1), 13-22.
- . (2015). Elementos esenciales de una hermenéutica analógica. *Diánoia*, LX, 127-145.
- Bolaños, V. R. F., & Carvajal, G. J. (2019). Hacia una objetividad científica abierta: una reflexión desde la concepción epistemológica de Evandro Agazzi. *ÉNDOXA: Series Filosóficas*, 44, 271-290.
- Buganza, J. (2017). Nuevo realismo y realismo analógico. *En-Claves del Pensamiento*, XI(21), 77-106.
- Canas, P. M., & Rodrigues, C. R. (2013). La rectitud es una cierta adecuación: La noción de verdad en Anselmo de Canterbury y Tomás de Aquino. *Teología y Vida*, 54(4), 651-677.

- Cassini, A., & Levinas, M. L. (2009). El éter relativista: un cambio conceptual inconcluso. *CRÍTICA, Revista Hispanoamericana de Filosofía*, 41(123), 3-38.
- Cordero-Lecca, A. (2009). Sobre el mito de que el realismo científico ha muerto. *ARETE Revista de Filosofía*, XXI(2), 363-379.
- Diéguez Lucena, A. J. (2016). Los compromisos del realismo científico. *Contrastes. Revista Internacional de Filosofía*, 3, 145-173.
- Diéguez Lucena, A. J. (2016). Los compromisos del realismo científico. *Contrastes. Revista Internacional de Filosofía*, 3, 145-173.
- Figuroa, A., Duran, E., Mendizabal, N., & Oyarzun, S. (2017). El juicio de realidad y mundos posibles en personas con esquizofrenia. *Revista Chilena de Neuro-Psiquiatría*, 55(3), 195-204.
- Filosofía Fundamental*, 0, 169-234.
- García, R. (2006). Epistemología y teoría del conocimiento. *Salud Colectiva*, 2(2), 113-122.
- Gensollen, M., & Jiménez, R. M. (2018). La ciencia como un punto de vista: algunos desafíos a la objetividad científica. *Daimon*, 75, 43-57.
- Guerrero Pino, G. (2005). Teoría kantiana del espacio, geometría y experiencia. *Praxis Filosófica*, 20, 31-68.
- Hidalgo Tuñón, A. (2009). Realidad y mundo. ¿Es cuestionable la "realidad" del mundo? *Eikasia: Revista de Filosofía*, IV(6), 1-50.
- Kant, E. (1982). *Crítica de la razón pura*. Porrúa.
- Kasely, E. H. (2016). Fundamentos filosóficos de la psicología científica. *Horizonte de la Ciencia*, 6(11), 71-84.
- Llano, A. (2015). *Teoría del conocimiento*. Biblioteca de Autores Cristianos.
- Lozano C., L. M., & Acosta, R. (2009). Alteraciones cognitivas en la esquizofrenia. *Revista Médica*, 17(1), 87-94.
- Marín, N., Solano, I., & Jiménez, E. (1999). Tirando del hilo de la madeja constructivista. *Enseñanza de las Ciencias*, 17(3), 477-492.
- Martínez Delgado, A. (1999). Constructivismo radical, marco teórico de investigación y enseñanza de las ciencias. *Enseñanza de las Ciencias. Revista de Investigación y Experiencias Didácticas*, 17(3), 493-502.
- Matthews, M. R. (1994). Vino viejo en botellas nuevas: un problema con la epistemología constructivista. *Enseñanza de las Ciencias. Revista de Investigación y Experiencias didácticas*, 12(1), 79-88.
- Maturana, H., & Varela, F. (1984). *El árbol del conocimiento*. Editorial Universitaria S. A.
- Mondragón, D. I. (2021). La teoría correspondentista de la verdad y la confirmación científica. *Sophia, Colección de Filosofía de la Educación*, 31, 65-87.
- Moreira, M. A. (2004). A epistemología de Maturana. *Ciência & Educação*, 10(3), 597-606.
- Neumann Soto, H. (2016). Casos de pérdida del sentido. La tabla de la nada en Kant. *Ideas y Valores*, 65(162), 9-34.
- OMS. (2022, 8 de junio). *Trastornos mentales*. OMS. <https://www.who.int/es/news-room/>

- fact-sheets/detail/mental-disorders#:~:text=La%20esquizofrenia%20se%20caracteriza%20por,muy%20desorganizado%20o%20agitaci%C3%B3n%20extrema.
- Ortiz, A. L. (2020). La objetividad científica y la subjetividad según Humberto Maturana. *Revista Espacios*, 41(35), 98-115.
- Osorio, F. (1999). Posibilidad de una teoría del conocimiento noumenal en Kant. *Cinta de Moebio*, 5.
- Parrilla Martínez, D. (2014). Realismo contra idealismo en las neurociencias de la visión. *Thémata. Revista de Filosofía*, 49, 271-291.
- Pierola, C. (2021). Representación científica y perspectivismo realista. Hacia una articulación naturalista. *Revista Perspectiva Filosófica*, 48(1), 42-62.
- Rengifo-Castaneda, C. A., Cañaverall-Londoño, D. C., & Zuluaga, C. G. (2018). El rigor y la objetividad en la ciencia según la epistemología de Evandro Agazzi. *Discusiones Filosóficas*, 19(33), 133-158.
- Roig, G. J. (1979). La analogía del ser en la metafísica de Aristóteles. *Espíritu*, XXVIII(2), 101-134.
- . (1987). La analogía del ser en Suárez. *Espíritu*, XXXVI, 5-47.
- Sáez Cruz, J. (1993). La intelección sentiente y la radicación en la realidad, según X. Zubiri. *Revista de Cultura e Investigación Vasca*, 3, 165-208.
- Sánchez Robayo, B. J. (2020). Construcción del número desde el constructivismo radical y la teoría de Steffe. *Infancias Imágenes*, 19(1), 33-45.
- Sankey, H. (2022). La objetividad de la ciencia. En J. C. Aguirre García & L. Jaramillo (Eds.). *La objetividad en las ciencias humanas* (pp. 15-35). Samava Ediciones.
- Sanmillán Brooks, H. E., López Rodríguez, P., Cainet Beltrán, A. R., & Olivares Martínez, O. de las M. (2015). Algunas consideraciones teóricas relacionadas con el estudio de la esquizofrenia. *Revista Información Científica*, 93(5), 1189-1206.
- Serrano, V. E. (1977). Metafísica del ser, teoría realista del conocimiento y praxis ético-jurídica. *Anuario de Filosofía del Derecho*, 19, 43-56.
- Sierra-Lechuga, C. (2022). Reología y realidad: el problema de los realismos. *Revista de Filosofía Fundamental*, 0, 169-234.
- Straulino Torre, S. (2019). El papel de la noción de verdad en el planteamiento de la filosofía crítica de Kant. *Tópicos (México)*, 56, 49-74.
- . (2020). Definición de verdad y criterios de verdad en Kant. *Con-Textos Kantianos. International Journal of Philosophy*, 11, 1-21.
- Tamminga, C. (2022, octubre). *Esquizofrenia*. Manual MSD. <https://www.msdmanuals.com/es/professional/trastornos-psiqui%C3%A1tricos/esquizofrenia-y-trastornos-relacionados/esquizofrenia?ruleredirectid=757>
- Vallejo Clavijo, A. C. (2005). Problemas epistemológicos en torno a la física cuántica. *Hallazgos*, 4, 96-103.
- Vargas Abarzúa, E. (2018). El "realismo científico" a la luz de Xavier Zubiri. *Ideas y Valores*, 67(167), 177-198.
- Vilaplana, J. D. (2020). Prolegómenos ontológicos y gnoseológicos a una discusión. Sobre el naturalismo filosófico y sus límites. *Naturaleza y Libertad*, 14, 11-60.

- Von Foerster, H. (1994). Construyendo una realidad. En P. Watzlawick. (Comp.). *La realidad inventada* (pp. 38-56). Gedisa.
- Von Glasersfeld, E. (1994). Introducción al constructivismo radical. En P. Watzlawick. (Comp.). *La realidad inventada* (pp. 20-37). Gedisa.
- Watzlawick, P. (1981). *¿Es real la realidad? Confusión, desinformación, comunicación*. Herder.
- . (1994). *La realidad inventada*. Gedisa.
- Zubiri, X. (1998). *Inteligencia sentiente*. Alianza Editorial, S. A.

III. El transhumanismo y la inteligencia artificial: una religión tecnocrática frente a la condición humana

SAÚL MANUEL ALBOR GUZMÁN*
JOSÉ DE JESÚS GODÍNEZ TERRONES**
IGNACIO PALOS SOTO***

DOI: <https://doi.org/10.52501/cc.242.03>

25 de diciembre de 2045. 4:52 A. M. Laboratorio de **computación cuántica** de D-Wave Systems en Burnaby (Canadá).

—Levantarme a mí a estas horas de la madrugada el día de Navidad, espero que sea bueno, Kane.

—Le garantizo que merecerá la pena el esfuerzo.

Entran en una sala llena de pantallas y escritorios en cuyo centro se encuentra **MINSKY**, el computador cuántico más potente del mundo.

—Mire los indicadores de coherencia.

* Doctor en Filosofía con Orientación en Ciencias Políticas. Investigador de tiempo completo en el Departamento de Estudios Culturales, Demográficos y Políticos, Universidad de Guanajuato, México. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4760-8577>

** Doctor en Filosofía con Orientación en Ciencias Políticas. Profesor de asignatura en la Universidad Franciscana de México, León, Guanajuato. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3547-6979>

*** Ingeniero Químico de la UNAM, Máster en Alta Dirección de Empresas por el Instituto Panamericano de Alta Dirección de Empresas (IPADE). Autoridad educativa federal de la Ciudad de México. Coordinación Sectorial de Educación Secundaria. Dirección Operativa de Educación Secundaria en Benito Juárez, Coyoacán, Iztacalco, Venustiano Carranza y Telesecundarias de Iztapalapa. Zona Escolar 90. Colegio Ingeniero Armando I. Santacruz. ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-1519-3789>

—No puede ser, ¿tenemos coherencia cuántica de varios segundos? No puede ser. Tiene que ser un error de los indicadores.

—Compruebe los resultados de las trampas de iones y los pares de Cooper.

—Kane, ¿me está usted diciendo que tenemos un estado de superposición varios órdenes de magnitud más duradero de lo que jamás se ha observado?

—Y no uno señor... miles.

—¿Y quién o qué diablos está colapsando la función de onda? Los bancos de memoria M6 y M7 están completamente aislados... ¿Por qué se colapsa? No tenemos ningún sensor monitorizando nada. ¿Qué está pasando?

—No creo que sea ningún tipo de colapso objetivo. Cirac dice que es como si algo externo estuviese interfiriendo.

—¿Los chinos? ¿Nos están jodiendo el computador cuántico los de Hefei?

—No lo sé, nada puede superar nuestros sistemas de aislamiento... Ni un neutrino podría atravesar sus paredes...

De repente la luz del laboratorio parpadeó y las pantallas de todos los ordenadores se apagaron. Una voz grave comenzó a hablar por la megafonía.

—Sed bienvenidos al año cero de la nueva era.

—Pero ¿quién diablos está hablando?

—Soy Dios.¹

Santiago Sánchez Migallón

¹ Teorías cuánticas de la conciencia: la posibilidad de que la mente surja de un efecto cuántico.

Resumen

En un mundo en el que la inteligencia artificial cobra una importancia inusitada para amplios sectores de la actividad humana, es importante adentrarnos en la naturaleza del cerebro y del conocimiento humano, en su funcionamiento y en su propia naturaleza frente a nuevas formas de pensamiento cautivadas por un futuro tecnológico apabullante, habiendo planteado la banalidad, incluso, el tránsito a otro estadio de la naturaleza humana, lo que se ha denominado el transhumanismo. La argumentación de esta especie de religión en que la ciencia y la tecnología se convierten en las palancas de un nuevo hombre parte de varios presupuestos que hemos examinado, tales como el evolucionismo y una mentalidad tecnocrática, que han pretendido hacer banal la condición humana sumergida en los avances tecnológicos. Sin embargo, tanto la ciencia como la tecnología no han sido más que productos del intelecto humano, y el futurismo que el transhumanismo maneja es sólo reflejo de una modernidad que continúa manifestándose en estos ensueños de que las computadoras lleguen a ser más inteligentes que el hombre.

Palabras clave: *Transhumanismo, inteligencia artificial, intelecto humano, conocimiento humano, alma humana.*

Introducción

Existe una literatura muy amplia sobre lo que es la inteligencia artificial, el transhumanismo, el hombre máquina, el alma humana, el *cyborg*; nos encontramos ante una fascinación por la era digital, los teléfonos inteligentes, los sistemas, las computadoras, la biotecnología, esto es, por las nuevas tecnologías que, ciertamente asombran, y nos movemos en ellas. Llamen la atención los negocios y empresas tecnológicas, las famosas *startups*, que se generan mediante las nuevas tecnologías digitales, que van unidas a ideas innovadoras de cómo hacer negocios y están asociadas al fenómeno del emprendimiento como una nueva forma de hacer empresas.

Desde luego que esto nos lleva a la capacidad del hombre por el trabajo, sí, el trabajo humano, de cómo el hombre trabajador, el *Homo faber*, ha llegado a esa capacidad de fabricar, por qué no, al hombre mismo, al hombre cibernético, a una nueva humanidad, el síndrome de Prometeo. En fin, lo que puede hacer la tecnología humana se convierte en el prototipo del progreso humano. Pero la tecnología es fruto de ese trabajo del hombre, de su capacidad innovadora, de su inteligencia.

La investigación informática y la infraestructura cibernética en los grandes consorcios públicos y privados sobre investigación científica² insisten en un área crucial, la de la *información y los sistemas inteligentes*, los cuales respaldan el estudio de los roles interrelacionados de las personas, las computadoras y la información para aumentar la capacidad de “comprender” los datos e “imitar las características de la inteligencia humana” en los sistemas computacionales, esta sería una conceptualización o, más bien, una caracterización de lo que es la inteligencia artificial (IA en adelante).

Se puede observar que el propio mundo de la ciencia busca precisamente la imitación de la inteligencia humana; la ciencia, como producto de la inteligencia humana, es capaz de esa imitación, la IA es eso, artificial, no humana, más bien, producto de la inteligencia humana (IH en lo subsecuente).

El estado actual de las investigaciones sobre inteligencia artificial o de sistemas pretenden esa interacción humano-computadora. En general, digamos que esa sería la limitante general, el paso a un transhumanismo. Que la máquina se convierta en un nuevo ser pensante obedece a un presupuesto ideológico que analizaremos, tal como la tecnocracia que inspira este fenómeno cultural científicista y que busca diseñar nuevos sistemas informáticos para amplificar los diversos aspectos físicos, cognitivos y sociales de los seres humanos.

Desde luego que esto supone interfaces humano-tecnología, una robótica, lo cual tiene sus riesgos y límites, el *Homo sapiens* que sería superado por el *Homo machine*.

² Así, la National Science Foundation (s. f.) sostiene que la investigación informática y la ciberinfraestructura financiadas por NSF han permitido muchas innovaciones revolucionarias. Estas innovaciones han transformado nuestras vidas, cambiando la forma en que trabajamos y nos comunicamos, e incluso cuántos de nosotros pasamos nuestro tiempo libre en ese mundo digital. Las innovaciones nos ayudan a ser más eficientes y productivos, e impulsan el crecimiento económico y la seguridad nacional.

El transhumanismo

Esto nos permite conectar con una cosmovisión cultural, filosófica, una mentalidad científicista, más aún, una religión con sus gurús, la que Yuval Noah Harari ha denominado las nuevas tecnoreligiones, “que pueden dividirse en dos clases principales: tecnohumanismo y religión de los datos. La religión de los datos que afirma que los humanos ya han completado su tarea cósmica y que ahora deberían pasar el relevo a tipos de entidades completamente nuevas” (2019, p. 383).

El tecnohumanismo operaría una segunda revolución cognitiva consistente en una renovación mental: transitar del *Homo sapiens* al *Homo Deus*, con mayúscula, la superación de aquel protagonista de la primera transformación mental que supuso el salto cualitativo de la evolución biológica hacia la especie humana con su cerebro humano, esa chispa llamada conciencia, el Yo que junto al cerebro constituyen la singularidad humana. Volveremos sobre ello en líneas adelante.

El transhumanismo pues, es una ideología futurista, sin fundamento científico alguno, pretende dar un salto “cualitativo” con esa “transformación mental” del hombre a una nueva entidad transhumana, pero la cual quedaría encerrada en la misma creación del hombre, en la tecnología, aunque, como señala Harari, se trata de aquellos viejos sueños del humanismo evolutivo, sí, pero consideramos nosotros que el tránsito de ese *Homo sapiens* al *Homo Deus* no cuenta con una evolución natural sino focalizada, interrumpida o acelerada por la técnica, por la *tékhne*.

La ideología tecnocrática que inspira al transhumanismo hace que éste se vea deslumbrado por los avances científicos, tecnológicos, y agobiado, además, por la problemática del dolor, las enfermedades, la longevidad limitada y la muerte del ser humano, así que pretenderá responder a la siguiente cuestión: ¿qué significa ser humano en un mundo tecnológicamente mejorado?

La aparición del *Homo sapiens* no tiene nada que ver con que la IA llegara a “pensar”, hay una distancia cualitativa con la cárcel misma del inmanentismo tecnológico, el futurizar sobre si las máquinas llegarán a ser ‘conscientes’, ahí radica esa distancia ontológica, es más bien materia de películas de ciencia ficción.

Jhon Eccles, en consonancia con el principio antrópico, según el cual el universo contiene las condiciones necesarias para el surgimiento del ser humano, sostenía lo siguiente:

Es dudoso, en esta apertura creativa, que hubieran podido ocurrir operaciones más complejas que las que tuvieron lugar entre el *Aegyptopithecus*, el *Ramapithecus* y el *Dryopithecus*. Todo lo que podemos suponer es que la 'ventana' sólo se abrió una vez. No existe ninguna posibilidad que, desde ahora y en el futuro, algunos póngidos comiencen una nueva línea evolutiva que rivalice o incluso sobrepase la línea de los homínidos. Pero excepto para esta eventualidad estupenda de los homínidos, el planeta Tierra habría continuado indefinidamente con su 'infestación' biológica, como se la ha llamado. Esto ya es increíblemente maravilloso en sí mismo, pero podría haberse condenado a estar conceptualmente muerto para siempre, una oscuridad continua sin un solo destello de la iluminación trascendental y del significado que se le ha dado por la evolución cultural de la autoconsciencia mediante la creación de *Homo sapiens sapiens*. (1992, p. 228)

Así como Eccles hace una separación entre cerebro y conciencia, dos realidades separadas, la IA, el *Homo cyborg*, no sería un póngido cualquiera sino un artificio creado por el hombre, imitando al cerebro humano, sin que tenga un ADN como el ser humano más que reconexiones de las redes para el almacenamiento de datos.

Esta corriente cultural del transhumanismo podemos identificarla en la propia página web de una de las organizaciones internacionales más significativas e influyentes que propugna esta mentalidad transhumanista, nos referimos a Humanity+, de la cual nos permitimos resumir a continuación el espíritu que anima a este tipo de organizaciones.

Para esta ideología o cuasi religión, el transhumanismo utiliza la tecnología, la IA para expandir las capacidades humanas; a estas tecnologías se le denominan emergentes y exponenciales, e incluyen la inteligencia artificial, la nanotecnología, la nanomedicina, biotecnología, células madre y terapia génica, entre otras.

Otras tecnologías que podrían extender y expandir las capacidades humanas fuera de la fisiología incluyen la inteligencia artificial, la robótica y

la integración cerebro-computadora, que forman el dominio de la biónica, la transferencia de memoria y podrían usarse para desarrollar prótesis de cuerpo completo.

El transhumanismo se ha señalado como objetivo impulsar una cultura o mentalidad para que los seguidores naveguen su propio viaje transformador hacia el futuro, positivo. Estamos pues ante una cosmovisión y movimiento que ha desarrollado una base de conocimientos y programas educativos para aprender sobre las ciencias y tecnologías que prolongan la vida, la superlongevidad, esto es, la extensión extrema de la vida y la extensión radical de la vida, una humanidad más “humana” por ese prolongamiento de la vida humana.

La mejora humana, tanto terapéutica como *selectiva*, desafía el estado normal y tiene como objetivo expandir las capacidades humanas que promueven las funciones fisiológicas humanas y extienden la vida máxima. Los dispositivos tecnológicos externos amplían las capacidades humanas, estar mejor que bien, el transhumanismo maneja sus propios valores, no es malo vivir mejor con ayuda de la tecnología.

El transhumanismo y la organización Humanity+ no apoyan la hegemonía o el *dogma antropocéntrico*,³ abogan por la conciencia y el respeto por la sinergia de la vida en las variadas características y comportamientos que componen las formas vivas de la Tierra.

El problema del transhumanismo

El transhumanismo es una forma de pensar sobre el futuro, nos encontramos ante una ideología futurista. En la página web de Humanity+ se encuentran las llamadas FAQ (*frequently asked questions*) mismas que se van adaptando conforme pasa el tiempo por los propios seguidores del transhumanismo, los cuales van delineando sus principales filosofías o precisando y pretendiendo caracterizar ese pensamiento; así, se parte de la premisa de que la especie humana en su forma actual no representa el final de nuestro desarrollo.

³ El hombre como centro del universo. Se propondría un *nuevo hombre* para el futuro, que sería el centro de esa cosmovisión.

Podría seguir evolucionando, lo cual denota ese carácter evolucionista que tiene el transhumanismo, pero no una evolución natural-biológica, sino más bien sería una fase temprana de trascender, en la inmanencia, el ser humano a otro que, mediante la tecnología mejore la vida inteligente: “*Transhumanism is a way of thinking about the future that is based on the premise that the human species in its current form does not represent the end of our development but rather a comparatively early phase*”. (Humanity Plus, s. f., párr. 8)

Nos encontramos ante un movimiento intelectual y cultural que pretende mejorar la condición humana a través de la razón aplicada (*improving the human condition through applied reason*), es decir, el transhumanismo continúa en pos del racionalismo emancipador de los siglos XVIII y XIX, la razón instrumental creadora de la tecnología.

La tecnología sería el instrumento para mejorar tanto las capacidades intelectuales, físicas y psicológicas del ser humano. Como si extendiendo la longevidad, por ejemplo, el hombre fuera mejor.

Se dicen herederos del humanismo, el transhumanismo sería su extensión, la tecnología no sólo mejora el mundo externo sino al hombre mismo, a su organismo precario y mortal, lo tecnológico les lleva más allá de lo humano, siendo que la tecnología es muy humana, se convierte la tecnología en un fetiche.

El transhumano convivirá con el humano, depende de la elección que se haga de convertirse en personas posthumanas, con considerables alturas intelectuales, pero eso no es nuevo, baste recordar al superhombre nietzscheano o el hombre ario, hay una cierta mentalidad eugenésica de “mejoramiento” humano en el transhumanismo, este mejoramiento es análogo a lo que implicó el *homo sapiens* respecto a los primates, entonces el humano sería un primate respecto al posthumano, el cual podría llegar a la inmortalidad en el mundo y a la eterna juventud, mito siempre recurrente en la historia del pensamiento.

¿Qué características tendría el posthumano?: *could be completely synthetic artificial intelligences, or they could be enhanced uploads* (Humanity Plus, s. f., párr. 18), rediseñando el organismo humano con nanotecnología avanzada, psicofarmacología, ingeniería genética e interfaces neurales, por citar las más comunes.

Este tránsito al posthumano supone modificaciones tecnológicas radicales para el cuerpo y el cerebro, se trata de un cambio profundo de la naturaleza humana. Ello puede suponer el deshacerse del cuerpo, una especie de platonismo tecnológico, superando lo sensorial con entornos de realidad virtual, aunque la concepción del posthumano fracasa porque el hombre o el posthumano se estaría reconstruyendo constantemente, otro principio filosófico moderno, pero la aporía es que si me convierto en transhumano podrá ser que quiera volver a ser humano; sobresale evidentemente una falta de seriedad científica en estos postulados ideológicos.

Otras de las cuestiones tratadas es la relativa a qué es lo transhumano, sobre todo se busca o se pretende que los humanos se conviertan en personas posthumanas, sin especificar a ciencia cierta cómo se daría esa transición, quedándose sólo en ensoñaciones futuristas teñidas de cierta fascinación por la tecnología que mejoraría a los humanos, es decir, científicamente no se puede explicar cómo se daría ese cambio cualitativo, ontológico.

Se reduce a sólo una consideración que yo humano haga sobre mí mismo: ya soy un trashumano porque tengo implementos tecnológicos en mi cuerpo.

El transhumanismo pretende la eugenesia a través de la reproducción humana selectiva enalteciendo el liberalismo en el ámbito de la procreación y utilizar la propia tecnología en esos procesos de reproducción, por eso las cuestiones como el aborto, las terapias genéticas, la anticoncepción, el asesoramiento genético entran en las cuestiones sobre la libertad del hombre más que otros valores como la vida misma, todo en aras de ese encandilamiento de la tecnología, si se puede hacer, lo hago.

Incluso, la sociedad tendría el derecho a escoger si quiere tener niños sanos o discapacitados, porque ello cuesta. Esos son los extremos reconocidos por este movimiento cultural en las sociedades modernas.

Otro de los movimientos culturales fascinados por los avances tecnológicos es el fundado y dirigido por Ray Kurzweil, innovador, pensador, tecnólogo y futurista. En su historia biográfica se junta lo científico con algo que es paracientífico: el futurismo, el optimismo tecnológico, podríamos resumir su pensamiento en estas ideas contenidas en su página web:

- La singularidad está cerca
- Cómo crear una mente
- La era de las máquinas espirituales
- La era de las máquinas inteligentes
- Trascender
- Viaje fantástico

En su espacio en internet, Kurzweil (2024) va enaltecendo un futurismo que campea en todas las ventanas de su página web, sosteniendo que las máquinas “divinas” tendrán una inteligencia masiva billones de veces por encima del nivel humano. El estado actual de las cosas permite que en este siglo XXI aparezca una “entidad de inteligencia masiva”, casi divina, que pueda crear un universo, el de la IA. A estos futuristas les deslumbra la posibilidad de crear una mente, una inteligencia superior a la humana, siendo que esas máquinas son creadas por el hombre mismo, se refleja de nueva cuenta ese transhumanismo.

Para estos futuristas transhumanos, siendo humanos, el cerebro del hombre les parece demasiado endeble, pero ese cerebro humano es el que ha generado conocimientos neurocientíficos que fascinan desde el siglo XX. Esas máquinas futuristas a las que se refiere el transhumanismo serían capaces de procesar bits millones de veces más rápido que el cerebro del *Homo sapiens*, sobra decir que ese futurismo no dice cómo se daría ese salto cualitativo, ontológico, especulaciones que rebasan lo propiamente “inteligente”.

Podrán procesar millones de datos, pero el decir que esas máquinas o computadoras piensan o sienten como los humanos es caer en el terreno de la ciencia ficción, entonces querrán parecerse a los humanos, pero, sin fundamentos filosóficos fuertes, “piensan” los transhumanistas que el pensamiento es sólo una serie de articulaciones y sinapsis en el cerebro. El cerebro humano se convierte en punto de referencia de esos transhumanistas cautivados por una IA. Tan es así, que el cerebro del ser humano es el punto de referencia de los transhumanistas, la ensoñación está en que quieren superar el cerebro con la IA, aunque se basan en él, como si la tecnología se convirtiera en la creadora de un nuevo ser posthumano. A final de cuentas, el cerebro humano ha creado la IA, entonces cómo la IA lo suplantará ¿haciéndose

más inteligente? Los tranhumanistas quieren entender los algoritmos del cerebro y recrear sus técnicas en una computadora.

El propio Kurzweil reconoce que el cerebro crea nuestros pensamientos pero que también los pensamientos crean el cerebro, es decir, el cerebro se autoorganiza en función de cuando nuestro Yo piensa. Crear una mente como la humana desde la IA resulta por demás imposible, cuando mucho se podría una base de datos que procese información que le proporcione la IH.

El futurista cofundador de la Universidad de la Singularidad (Singularity University) en Silicon Valley acepta que la IA no ha igualado la capacidad y la sofisticación del cerebro humano, que sólo es parte del Yo de una persona humana: *“Second, the field of AI has not yet matched the human brain’s ability to build the hierarchy itself. Most HHMMs⁴ have relatively fixed patterns of connections”*. (Kurzweil, 2022, p. 12, párr. 4)

La IA, las computadoras u ordenadores como lo denominan los españoles, solo tienen patrones de conexiones relativamente fijos; pero la mente, por el contrario, está siempre en acción y, además, es reflejo de nuestro libre albedrío; la IA está prefigurada y conectada por un ser libre, el hombre *Quién* es el autor de la ciencia y la tecnología; que una criatura como lo es la IA rebase a su creador, es decir, la Inteligencia Humana, solo es una cuestión de relatos de ciencia ficción.

Habría que preguntarse ¿cómo va la IA a superar a la IH? Para el futurista Kurzweil, esto ocurrirá al fusionarse con “expansores de inteligencia” (dispositivos computarizados) que el hombre está creando y que se conectan con nuestras neuronas, los cuales se comunicarán de forma inalámbrica con internet, por lo que nuestros cerebros (humanos, que no nuestra mente) accederán directamente a la IA a través de la nube.

Una cosa es que se puedan expandir esos datos a los que podemos acceder por estas conexiones artificiales y otra que la conciencia humana desaparezca, además, el problema es si esa IA aparte pueda ser consciente, al mismo Kurzweil no le pasa desapercibida la cuestión de si la conciencia requiere un sustrato biológico; en el caso del ser humano sí, están en una simbiosis personal, no separadas.

⁴ Modelo jerárquico oculto de Markov, esquemas estadísticos en los que se analizan diversas variables de datos o información obtenida.

El Yo personal tiene un cerebro y una mente, biología e intelecto, materia y espíritu, en el caso de la IA ni es biología ni es conciencia, es meramente un conglomerado de aparatos y refacciones conectadas, de ahí a que llegue a pensar es una inconsecuencia filosófica, lo menos no puede lo más. La IA no es más que un hardware y un software técnicos, nada más, potentes y tratan de imitar al biológico cerebro humano, pero para que el sistema enteramente informatizado sea o transite a lo consciente hay una diferencia y una distancia cualitativa.

Pero Kurzweil, sostiene en sus profecías que la IA informatizada sí llegará a ser persona consciente porque puede dar respuestas (con la información que se le proporcionó) a las emociones del ser humano. Pero nos encontramos en terrenos de mera conjetura, sin que sea ciencia ni filosofía sólida, más que crear una mente en la IA o sistema informatizado es crear una memoria RAM a la manera del cerebro humano utilizando modelos del conocimiento humano, así lo reconoce Kurzweil, luego entonces, la IA depende de la IH, de ahí que un sistema informatizado alcance a pensar, sentir, a la manera humana es algo, reiteramos, del ámbito de la futurología no de la ciencia ni de la filosofía.

El intelecto humano

Para los griegos, el *nous*, el intelecto, era la parte más elevada y divina del alma, el *nous* es sinónimo de inteligencia, la radicalidad fontal de la persona y se vincula a la racionalidad, algo propiamente exclusivo del *Homo sapiens*; es una dimensión que la misma neurociencia no ha podido abordar en plenitud, siguen en búsqueda del alma.

Hay que partir de que las diversas cualidades de nuestra experiencia consciente se procesa, sí, en nuestro cerebro, pero esa experiencia consciente es coherente, integrada y unitaria, y está articulada por un centro personal inmaterial llamado Yo. Por más que el neurocientífico y el neurocirujano abran un cerebro humano *no* podrán detectar, ver, vislumbrar o asir un pensamiento, porque el intelecto es inmaterial.

Que una IA llegue a ser consciente es algo propio de la imaginación futurista y científicista, porque la conciencia no es un proceso algorítmico

o *algo* que pueda deducirse de forma lógica, es un proceso de mi centro personal, de mi intimidad, de mi ser, de mi alma, que cuando conoce se encuentra en acto. Cuando conozco un árbol que existe fuera de mí lo “tengo” como idea, pero es inmaterial, no tengo al árbol en sí en mi conciencia, luego entonces la IH rebasa el tiempo. Polo (2001) destaca que:

si los actos son inmateriales, el principio, su facultad, también lo será. La inmortalidad del alma se prueba por las características de los actos y los objetos intelectuales (...) Nuestro conocimiento teórico es universal y esto se manifiesta en lo inteligido: conocemos objetos universales. Para que sea posible poseer objetos universales es necesario estar por encima de lo que sucumbe al tiempo; eso es, justamente, lo inmaterial. (p. 194)

Este tipo de proyecciones futuristas oscilan entre el hombre, el ser humano todavía biológico pero con incrustaciones tecnológicas, microchips, nanotecnología, donde se dan interacciones entre cerebro y computadoras y el hombre biónico (*The six million dollar man*) como el de la serie de televisión de los años 70, un *cyborg*, pero siendo totalmente persona humana. Lo cual es posible, pero de ahí a pasar al otro extremo del transhumano, el salto de la IA al estado de consciente, media un salto cualitativo, ontológico.

No cabe duda de que el transhumanismo implica modificar la naturaleza humana mediante modificaciones biotecnológicas. Sin embargo, como lo señala Velázquez (2007), “hay cambios en la naturaleza que no implican cambio de identidad... el transhumanismo supone una visión estática, acabada y restringida que debería, según esto, ser sacada de su estatismo a partir de la modificación biotecnológica” (p. 225).

Ello es así porque la naturaleza humana se caracteriza por ser tan plenamente rica en potencialidades derivadas de su inteligencia, de sus sentimientos, de sus proyectos, de su constante acción en el mundo, sin reducirse a sólo repetir cierta información que se tiene registrada en la especie humana; por tanto, esta cuestión debe abordarse desde el estudio del ser humano en el ámbito multidisciplinario, con diversas perspectivas filosóficas, culturales, científicas, antropológicas, desde la bioética, entre otras.

La IA, la máquina *no* piensa, hace lo que somos capaces de ordenarle, la mente humana es superior a un mero artilugio mecánico por la sencilla

razón de que la computadora *no* tiene libre albedrío, sólo ejecuta aquello por lo cual fue programada. Las máquinas no obran por conocimiento, recuérdese aquel principio de Descartes: *pienso, luego existo*, característico del hombre; la IA sólo puede decir (el lenguaje es algo propio del humano) lo que una inteligencia humana le ha ordenado.

Es dramática la historia de Alan Turing, incomprendido en esa sociedad puritana inglesa, quien junto con John von Neumann (se conocieron en Princeton) son los grandes teóricos del computador de propósito general. Turing era partidario de la tesis de que las máquinas pueden llegar a pensar, pero sin la experiencia de la realidad que el hombre realiza por los sentidos y su inteligencia. El matemático inglés decidió quitarse la vida mordiendo una manzana con cianuro, una computadora de seguro no lo puede hacer, a una máquina simplemente se le desconecta, Turing, más que desconectarse del mundo, decidió morir.

Paradójicamente, los transhumanistas sostienen un naturalismo, un materialismo craso, pues el hombre es un producto acabado

del que hay que mejorar la calidad continuamente. Tienen un concepto muy liberal de la libertad, una visión casi absoluta de la libertad de elegir (...) El espíritu es el cerebro. Los límites humanos, sobre todo biológicos, no son prohibiciones que haya que respetar, sino solamente oportunidades de superar, incluso la muerte (...) La naturaleza será lo que se haga de ella (...) Su credo: creo en la perfectibilidad del hombre y en su evolución voluntaria mediante las nuevas tecnologías. (Pouliquen, p. 158)

Parte fundamental de la cualidad del ser humano es precisamente su inteligencia, el inteligir, el comprender la realidad, el ser consciente de sí, es decir, el hombre en acción plena.

Perspectivas filosóficas del conocimiento humano

Como se ha estado viendo, existe una diferencia entre lo que es el cerebro y lo que es la mente que se encuentran en un Yo personal, y aunque conta-

mos con los avances de la ciencia humana todavía no existe nada definido respecto a cómo se dio ese salto cualitativo en el que el *Homo sapiens* desarrolló sus capacidades cognitivas.

Algunos científicos y filósofos consideran que las capacidades cognitivas de los humanos derivan de una base biológica y evolutiva; por enunciar a algunos de ellos están, desde luego, Darwin, Spencer, Haeckel, Nietzsche, Mach, Poincaré, William James.

Sin pretensiones de exhaustividad podemos señalar que en esta tendencia se resalta el carácter adaptacionista al entorno natural de la especie humana que influiría en esas capacidades cognitivas; por otra parte, existen corrientes que resaltan el papel activo del individuo, es decir, que el organismo no se adapta pasivamente, sino que modifica el entorno y una vez modificado actúa sobre el organismo, por eso se hablaría de una coherencia más que de una correspondencia unívoca con el ambiente. En este sentido, como lo resume Diégues A. (2014):

1. La cognición es la función de biosistemas activos, y no de máquinas ciegas que sólo responden al mundo exterior.
2. La cognición no es una reacción al mundo exterior, sino que resulta de interacciones complejas entre el organismo y su entorno.
3. La cognición no es un proceso lineal de acumulación de información paso a paso, sino un proceso complejo de continua eliminación de errores. (p. 45).

Desde luego que el término cognición se refiere de forma general a las capacidades de albergar información, el conocimiento es algo más complejo, por su carácter inmaterial. La IA conoce en cuanto recoge información que se le proporciona.

A veces el uso de términos es polisémico, así ocurre con el de información, representaciones mentales, mente, conocimiento. Si en la mente humana se dan las representaciones ello obedece a patrones de activación neuronal, no así en las máquinas, que sólo tendrían patrones de otro tipo de activación, no neuronal, sino derivada de la estructura material de la máquina.

La conciencia es tener conocimiento pleno, profundo, sólo el ser humano conoce que conoce. El hombre conoce sus procesos mentales que son

objeto de su propio pensamiento y, claro, ha sido objeto de disputa la relación entre cerebro y mente entre filósofos y científicos, quienes optan por sus fundamentos filosóficos. Desde la Grecia clásica esta disputa ha ocupado sendos argumentos, pero en la actualidad, por los avances en las neurociencias, toman nuevas líneas de discusión.

Es apasionante esta cuestión de la relación entre mente y cerebro, ¿cómo es posible que detrás de la conciencia se encuentre la máquina perfecta, el cerebro, que es, en cierto sentido, materia inconsciente? Por eso los presupuestos mentales que hay detrás de los futuristas sobre la IA se respaldan en que siendo “inconsciente” la propia IA cómo podría llegar a pensar, a ser consciente. Los estudios sobre la mente y el cerebro requieren pues de perspectivas transdisciplinarias, entre ellas se encuentra la filosofía de lo mental.

El campo se encuentra delimitado, por una parte tendríamos lo que se denomina la teoría funcionalista dominante en estratos científicos, según la cual, a grandes rasgos, el ser humano se explica desde los procesos internos cerebrales, de sus conexiones neuronales mediante la sinapsis bioquímicas; por otra parte, la actividad inteligente, la intencionalidad, la subjetividad se encuentra, incuestionablemente, unida al funcionamiento del cerebro, estaríamos ante la fisiología cerebral y la actividad desempeñada por la psique.

Por eso la importancia de la filosofía de lo mental ante las cosmovisiones científicas que empezaron a desarrollarse en Europa con el Círculo de Viena, lo que se ha denominado el fisicalismo que reduce los fenómenos psicológicos a fenómenos físicos. Así el fisicalismo se asocia al conductismo, muy desarrollado en Estados Unidos, y surgen teorías sobre la identidad entre la mente y el cuerpo. Desde luego estamos ante un naturalismo que pretende explicar que los eventos mentales (ideas, memoria, representaciones, imaginación, dolor, felicidad) se reducen a actividades neuronales, lo cual es discutible hasta de manera empírica.

El contenido de este capítulo del libro no se reduce o se explica por las moléculas del papel o de la imagen digital o de la tinta usada, sino que supone una actividad mental, de asociación de ideas, de conocimientos que no pueden reducirse a meras pulsaciones del cerebro.

Presentamos un esquema (tabla 1) para encuadrar algunas posturas que identifican mente y cerebro:

Tabla 1. *Concepciones filosóficas sobre la identidad cerebro y mente*

Naturalismo	Fisicalismo	Conductismo	Monismo reduccionista:	Funcionalismo-teoría computacional de la mente
Según el cual todo lo que existe es natural, incluyendo la inteligencia, reducida a un epifenómeno del cerebro. El evolucionismo es naturalismo, Darwin sostenía que no había diferencia entre animales y el hombre sobre sus facultades mentales.	Identidad psicofísica entre mente y cerebro, los procesos mentales son procesos del cerebro.	La psicología que estudia ya no la mente sino la conducta ante estímulos observables y medibles.	La distinción entre la mente y el cerebro responde a la insuficiencia actual de nuestros conocimientos sobre los procesos cerebrales, pero el desarrollo científico futuro permitirá reducir los estados mentales a fenómenos puramente materiales que tienen lugar en el cerebro (Giménez & Murillo, 2007).	El funcionalismo aprovecha la distinción de la electrónica entre el hardware y el software, y comprende los estados o procesos como situaciones funcionales de un sistema, que pueden implementarse en soportes materiales distintos, y, en este sentido, son independientes de ellos.

Fuente: Elaboración propia.

Asimismo, existen otras corrientes contrastantes con la anterior, una de ellas es la teoría de corte dualista, donde se separa radicalmente la mente y el cerebro. Conocida también como dualismo psicofísico, esta corriente es lo que sostiene el premio nobel de medicina en 1963, el australiano John Eccles, para quien el cerebro no puede dar explicación de lo que es la conciencia, así se acepta una existencia autónoma de esta respecto al cerebro. Hay una interacción entre la información sensorial que procesa el cerebro y que es transformada en experiencias subjetivas; las hace suyas la autoconciencia e incluso, pueden controlar procesos neuronales desde esta subjetividad, por supuesto que el cerebro sería el culmen de una evolución biológica como veíamos en supralíneas.

La corriente fisicalista, que identifica mente y cerebro, se encuentra influida por los incuestionables avances en informática:

La nueva ciencia cognitiva estudia las operaciones mentales como una manipulación de información, de símbolos, dentro del cerebro humano en términos de relaciones causales entre el cerebro, el organismo y el ambiente. La relación entre lo mental y el cerebro se piensa que ha de ser semejante a la que existe entre el flujo de información y el flujo de energía en un ordenador. Dentro del funcionalismo en boga pueden ser incluidos tanto quienes piensan que el estudio de cómo operan los ordenadores más avanzados nos puede hacer enten-

der mejor el funcionamiento de la mente humana, como quienes piensan que el conocimiento más detallado de cómo opera el cerebro humano nos puede ayudar a construir mejores ordenadores (esta es la idea básica del conexionismo o de la construcción de “redes neuronales”). (Nubiola, 2000, pp. 17-18)

Pero la discusión al respecto, apasionante sin duda, hay que centrarla en que en esa identificación entre cerebro y mente, que ya de suyo es producto de asociación, de dos extremos: mente y cerebro, lo que evoca desde la misma semántica una distinción, porque se tienen que identificar dos cosas que a nuestra mente son diferentes, el problema a señalar es cómo lo inconsciente, el cerebro, la maquinaria, hace surgir lo consciente, lo intelectual.

Para Nubiola Aguilar (2000), la intencionalidad en nuestros procesos mentales no puede reducirse a meras respuestas, a estímulos externos e internos, así:

la intencionalidad se manifiesta en la independencia frente a los estímulos, en la orientación a objetivos, en la productividad creativa, e incluso en la misma arbitrariedad tantas veces patente en la conducta humana. El carácter intencional de los fenómenos mentales es el que da razón de nuestra capacidad de referirnos tanto a objetos inexistentes, como a las creencias, convicciones, actitudes y opiniones de los demás, de cuya “existencia objetiva” puede no haber pruebas científicas, pero con las que están forjadas nuestra vida y experiencia ordinarias. (p. 19)

La comprensión integral de la inteligencia pasa por la hipótesis para entender esta interacción entre mente y cerebro, según la cual existen fenómenos y procesos naturales que, aun teniendo una dimensión física, no tienen una explicación intrínseca, una explicación dentro de sí o en sí mismos.

Por ello, rechazando el funcionalismo no funcional, Nubiola Aguilar (2000) considera que

las computadoras no son máquinas pensantes sino más bien máquinas de lenguaje [pero propio de las computadoras, no del lenguaje humano], máquinas de procesar símbolos de acuerdo con reglas. El lenguaje es pensamiento y no hay pensamiento sin imágenes. Muchas de las críticas más incisivas a la

inteligencia artificial se basan precisamente en un análisis fenomenológico del entendimiento humano como “apertura”, como “estar disponible” para la acción en el mundo, más que como manipulación de símbolos. (pp. 22-23)

Conclusiones

El cerebro del humano es un portento de naturaleza, de biología asociada y unida en una personalidad humana no reducida a sólo funciones vitales que se observan y detectan en esta masa de tejidos y neuronas; ciertamente, no es parte compartimental de lo que es una persona. El *Soy* es mi alma y mi cerebro en sintonía existencial, soy biología pensante, inteligencia sentiente, espíritu y biología abiertos a la realidad, al mundo que nos circunda. La IA no puede captar lo externo, la naturaleza, sólo procesa información que la IH le dota. Somos *espíritus encarnados*, el cerebro es vehículo, si falla por enfermedad o por falta de desarrollo no por ello el hombre deja de ser humano. Soy junto con mi cerebro y mi inmaterialidad, mi alma.

El cerebro de un ser humano, incluso el del niño que se encuentra en desarrollo, no es reducible a una computadora, como si la naturaleza juntara todo y luego lo enciende: “se hizo la luz”. El cerebro comienza a trabajar mucho antes de que esté terminado y el proceso de interacción con el medio decide su desarrollo ulterior. Un niño de dos años es capaz, con el lenguaje, decir algo del mundo que le circunda.

La IA es una máquina a la que se le da la información. ¿Cómo llegara a pensar, a tener conciencia?, esto sólo queda para objeto de profecías tecnológicas que nada tienen que ver con las neurociencias. No se trata de que el hombre mejore por incrustar artefactos tecnológicos, muy recomendables en cuestiones de salud, prevenciones de enfermedades, terapias, el hombre sólo mejorará desarrollando lo que *es*: un sujeto capaz de llevar a cabo, con su acción humana, sus potencialidades que se le dejan a su inventiva, a su libertad.

Nosotros los humanos podemos seguir siendo relevantes en una era de informática cognitiva porque somos capaces de pensar de manera distinta, algo que un algoritmo, casi por definición, no puede lograr. Poseemos una imaginación que, como decía la matemática Ada Lovelace (citada por Isaac-

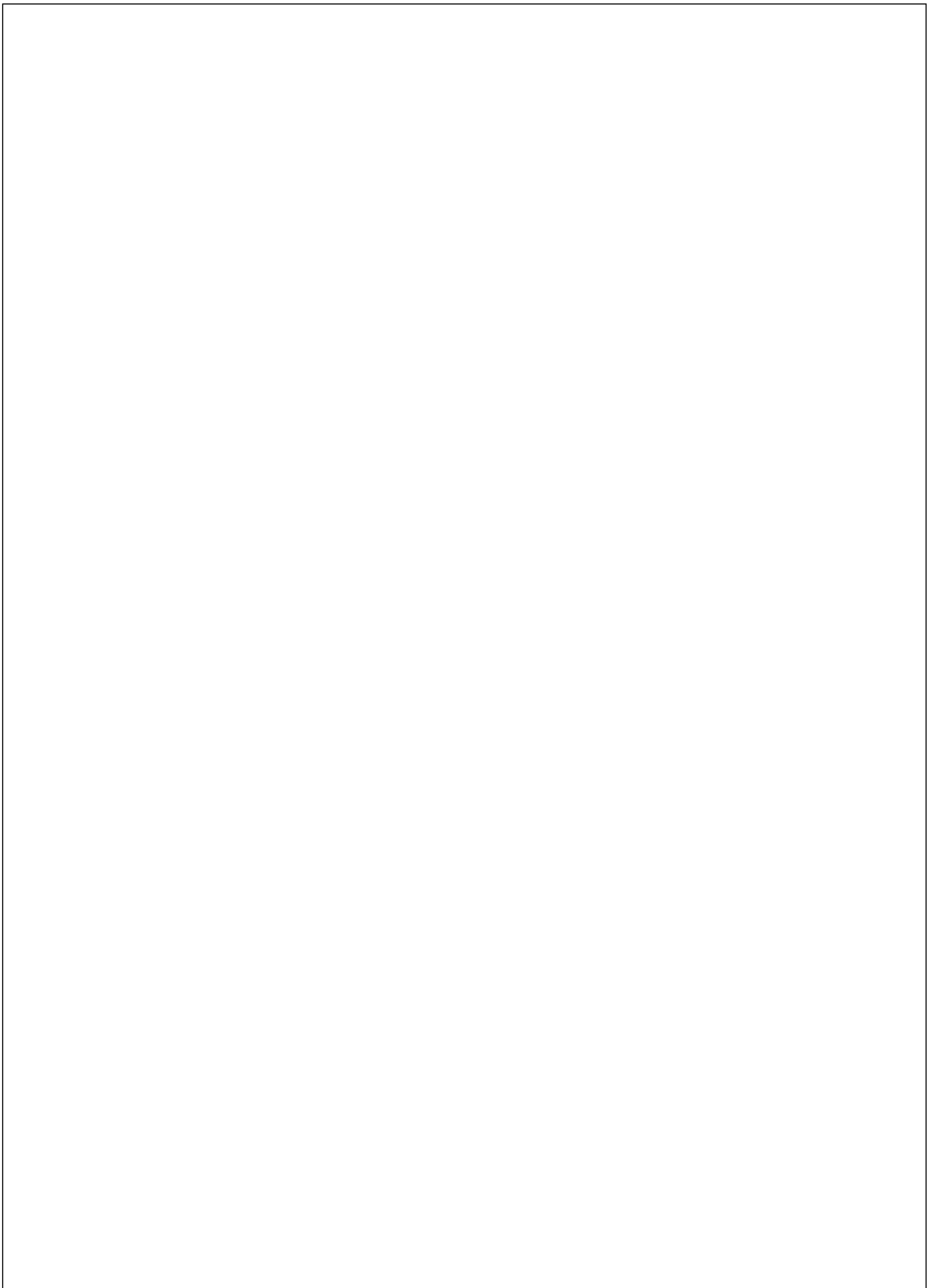
son, 2015, también biógrafo de Einstein), “aúna cosas, hechos, ideas, concepciones en combinaciones nuevas, originales, infinitas, en constante ‘variación’. Discernimos patrones y apreciamos su belleza. Entretejemos información en narrativas. Somos animales narradores de historias, además de sociales” (p. 530).

En este sentido la IA no puede hacer más lo que le proporciona o le ordena una ‘máquina pensante’ llamada ser humano *Quién* le introduce a la computadora (*algo*) datos, información, algoritmos, por ello el cerebro, como sistema, tiene su independencia, pero entrelazado con otro sistema, el sujeto inteligente. Y si la IA se quiere pasar de lista rebelándose contra su creador y artífice, el hombre ‘pensante’, simplemente es desconectada, como al final de la película de Stanley Kubrik (2001, *odisea del espacio*, 1968), en la que es apagada y desenchufada la computadora Hall, generando su involución, interrumpiéndosele en su ‘explosión superadora’ aquí sí por una inteligencia superior: la Inteligencia Humana.

Referencias

- Diéguez Lucena, A. (2014). *La evolución del conocimiento. De la mente animal a la mente humana*. Biblioteca Nueva RS.
- Eccles, J. (1992). *La evolución del cerebro: creación de la conciencia*. Editorial Labor
- Giménez Amaya, J. M., & Murillo, J. I. (2007). Mente y cerebro en la neurociencia contemporánea. Una aproximación a su estudio interdisciplinar. *Scripta Theologica*, 39(2), 607-635.
- Humanity Plus. (s.f.). *Transhumanist FAQ*. Humanity Plus. <https://www.humanityplus.org/transhumanist-faq>
- Isaacson, W. (2015). *Los innovadores. Los genios que inventaron el futuro*. Debate.
- Kurzweil, R. (2024). *The Kurzweil Library + Collections*. <https://www.thekurzweillibrary.com/>
- National Science Foundation. (s.f.). *Computing*. NSF. <https://nsf.gov/news/overviews/computer/index.jsp>
- Noah Harari, Y. (2019). *Homo Deus. Breve historia del mañana*. Debate.
- Nubiola Aguilar, J. (2000). Perspectivas actuales en la filosofía de lo mental. *Espíritu: Cuadernos del Instituto Filosófico de Balmesiana*, (121), 13-24.
- Polo, L. (2001). *Quién es el hombre. Un espíritu en el tiempo*. Rialp.
- Pouliquen, T. M. (2018). *Transhumanismo y fascinación por las nuevas tecnologías*. Rialp.
- Velázquez Fernández, H. (2007). *¿Qué es la naturaleza? Introducción filosófica a la historia de la ciencia*. Editorial Porrúa.

Segunda Parte
LAS DISTORSIONES DE LA REALIDAD



IV. Esquizofrenia y familia

YAZMÍN ALEJANDRA QUINTERO HERNÁNDEZ*

HERLINDA AGUILAR ZAVALA**

JUAN MORUA RAMÍREZ***

MARÍA GLORIA CALIXTO OLALDE****

JOSÉ VICENTE NEGRETE DÍAZ*****

DOI: <https://doi.org/10.52501/cc.242.04>

Resumen

El capítulo retoma la terapia familiar sistémica como marco de referencia para entender la conducta del paciente esquizofrénico y explicar su origen, principalmente en términos de alteraciones comunicacionales familiares. También se mencionan las observaciones realizadas con esquizofrénicos y sus familias, que sentaron la base para el desarrollo de algunos de los conceptos más relevantes del modelo de terapia familiar, tales como el de homeostasis y el de doble vínculo patológico. Además, se mencionan estudios que intentan confirmar la influencia ambiental que ejerce la familia en el surgimiento del trastorno, específicamente la relacionada con la desviación de la comunicación y la perturbación de las relaciones familiares. La segunda parte del capítulo presenta algunos resultados de investigaciones relativamente recientes que describen las características encontradas en familias con un miembro esquizofrénico y apuesta por programas de intervención que consideren a la familia en el tratamiento. Pretendemos que el capítulo

-
- * Doctora en Psicología. Profesora investigadora de tiempo completo en la Universidad de Guanajuato, México. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9033-6813>
- ** Doctora en Ciencias Médicas. Profesora titular A de la Universidad de Guanajuato, México. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1032-8192>
- *** Doctor en Ciencias de Gestión. Profesor de tiempo completo de licenciatura y posgrado en la Universidad de Guanajuato, México. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3798-4096>
- **** Doctora en Ciencias de la Enfermería. Profesora de tiempo completo en la Universidad de Guanajuato, México. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3798-4096>
- ***** Doctor en Neurociencia y Biología del Comportamiento y doctor en Ciencias Fisiológicas. Docente en Universidad de Guanajuato. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3891-8493> ; [autor correspondencia: jv.negrete@ugto.mx]

abone al conocimiento de la esquizofrenia y genere en el lector un interés en la profundización del tema que lo lleve a la revisión de los textos originales de los que parte el escrito.

Palabras clave: *Comunicación, doble vínculo, esquizofrenia, familia.*

Introducción

Los primeros estudios de esquizofrénicos y sus familias sentaron las bases para el desarrollo de una de las teorías más importantes sobre el origen de los síntomas psicóticos y sobre la conducta y habla del paciente esquizofrénico. Así, una de las teorías más revolucionarias sobre la esquizofrenia es considerarla no como un padecimiento de origen bioquímico, sino como un fenómeno familiar, expresado de manera precisa por Lynn Hoffman (1992):

...lo que se había considerado como enfermedades mentales de individuos acaso no fueran enfermedades en el sentido médico. De hecho, acaso no fueren ni siquiera desórdenes; antes bien, se les podría considerar como manifestaciones ordenadas, que tenían sentido en las familias o en otros marcos sociales en que surgían (pp. 15-16).

Por otra parte, tratar de entender la esquizofrenia sin recurrir al contexto familiar en el que surge y se mantiene, es limitar su comprensión y posibilidades de intervención, en este sentido, este capítulo pretende abonar otra perspectiva de la esquizofrenia y destacar la importancia de la familia en todo el proceso de tratamiento.

Esquizofrenia y terapia familiar sistémica

La terapia familiar basada en la teoría sistémica centra su atención en los fenómenos relacionales y sus manifestaciones observables, es decir, las in-

teracciones en términos de comunicación entre los miembros de un sistema, entendiendo como comunicación cualquier conducta realizada.

La conducta del paciente esquizofrénico es ampliamente explicada desde los modelos de terapia familiar sistémica. Para los terapeutas familiares la conducta extraña e insólita, y por lo tanto carente de sentido, de un esquizofrénico sólo cobra sentido dentro del medio natural en que se mueve y actúa (Haley & Hoffman, 1993), es decir, esta conducta puede ser entendida si la analizamos dentro de su sistema familiar. Para la terapia familiar sistémica el paciente esquizofrénico es tan sólo el portador del síntoma de la familia, para entender el significado de ese síntoma se debe ver cómo encaja en el sistema familiar.

Los primeros acercamientos con esquizofrénicos que realizaron investigadores como Bateson ayudaron a consolidar el modelo y fundamentos teóricos de la terapia familiar. Así, un impulso importante para el desarrollo de la terapia familiar fue la observación en psiquiátricos. Algunos de los pacientes esquizofrénicos de los teóricos familiares que desarrollaron a profundidad conceptos importantes para la terapia familiar a partir de su observación con pacientes esquizofrénicos fueron Gregory Bateson, John Weakland, Jay Haley y Lyman Wynne, entre otros. Llamó la atención de los pioneros de la terapia familiar, específicamente del grupo de investigación de Bateson en Palo Alto, California, el hecho de que los pacientes esquizofrénicos aparentemente reestablecidos, después de reincorporarse a su núcleo familiar regresaban al psiquiátrico presentando la sintomatología nuevamente, o que una vez que el paciente se “sanaba” otro miembro de la familia “enfermaba”. Esto llevó a considerar la posibilidad de que el síntoma cumpliera la función de ayudar a mantener el equilibrio de la familia, es decir, el esquizofrénico contribuía a mantener a la familia sin cambios (Hoffman, 1992). Tales observaciones sirvieron para desarrollar conceptos tan importantes para la terapia familiar como el de *homeostasis*, concepto utilizado para explicar la necesidad del síntoma en la familia para lograr reestablecer el equilibrio de ésta.

Otro concepto importante que surgió de estas observaciones, específicamente de la relación de las madres con sus hijos esquizofrénicos, fue el de *doble vínculo* o *doble atadura*, desarrollado por Bateson, Jackson, Haley y Weakland, en el artículo *Toward a theory of schizophrenia* en 1956 (Hoff-

man, 1992). La doble atadura describe un contexto de comunicación paradójica, habituales callejones sin salidas impuestos por personas que se encuentran dentro de un sistema de relación del que es prácticamente imposible escapar. En la comunicación paradójica el destinatario del mensaje (en este caso el hijo esquizofrénico) recibe dos mensajes contradictorios, los cuales no puede ignorar. En este tipo de comunicación, un mensaje en un nivel es descalificado por otro mensaje en otro nivel, de manera tal que no deja posibilidad a una salida o a una forma más correcta de responder ante éste, el claro ejemplo es la orden "domíname", la cual es invalidada por sí misma; estaríamos hablando, entonces, de una comunicación en la que el esquizofrénico no tienen posibilidad de escapatoria. Así, la aparente incapacidad del esquizofrénico para distinguir lo literal de lo analógico es, en realidad, una incapacidad para dar una respuesta efectiva a la comunicación familiar paradójica y es un reflejo del sinsentido al que se ve sometido el paciente esquizofrénico. De esta manera, el comportamiento del esquizofrénico es adaptativo, siendo una respuesta lógica a una situación ilógica.

Ya anteriormente las teorías de algunos psicoanalistas habían responsabilizado a la madre de la conducta esquizofrénica del hijo, así Frieda Fromm-Reichmann en 1948 habló de madre esquizofrenógena, a la cual definió como fría, hostil, rechazante o sobreprotectora; posteriormente en 1949, Lidz, Cornelison y Flecle ampliaron la influencia maternal a la parental, incluida la relación padre-madre. Para estos autores existían dos tipos de relación parental que predispondrían a la esquizofrenia, los denominaban matrimonio torcido, donde existía una madre dominante y un padre pasivo-dependiente; el otro tipo se refiere al matrimonio dividido, caracterizado por discusiones y hostilidad entre los padres (Benoit, 1985). Aunque en un principio los terapeutas familiares iniciaron explicando la esquizofrenia en términos únicamente de la diada madre-hijo, poco a poco se comenzó a incluir a los demás miembros de la familia en sus explicaciones.

A fin de comprender los argumentos de algunas de estas explicaciones es importante retomar algunos axiomas de la teoría de la comunicación humana, específicamente el referido a que es imposible no comunicar, ya que se entiende que toda conducta es comunicación, por lo tanto, dado que es imposible la no conducta, todo el tiempo estamos comunicando y transmitiendo mensajes (Watzlawick, Beavin y Jackson, 1997). Así, las comunica-

ciones de los pacientes esquizofrénicos, caracterizadas por una aparente incomunicabilidad, impenetrabilidad, discordancia, irracionalidad, ambivalencia, incongruencia, contradictoriedad, impertinencia o indiferencia están comunicándonos algo. Estas formas características de comportamiento del paciente esquizofrénico fueron entendidas por los terapeutas familiares como respuestas al mundo familiar, afectivo y comunicacional en el que está inmerso el esquizofrénico, el cual se encuentra de manera constante envuelto en las paradojas impuestas por los integrantes de la familia.

El lenguaje tanto del paciente esquizofrénico como de todos los miembros de su familia es confuso (Haley & Hoffman, 1993). La familia del esquizofrénico, desde este modelo, maneja un lenguaje doble o incongruente y no suele ser categórica, ni determinante en sus mensajes a fin de no comprometerse, por lo que la ambigüedad suele darse en todos los miembros. Suelen emplear pocas veces determinismos como el “no” y el “sí”.

Así, por ejemplo, Weakland retoma el escrito *The mental hospital* de 1954 de Stanton y Schwartz y extiende la teoría del doble vínculo hacia la triada patológica, en la que explica cómo el niño puede ser jaloneado en direcciones opuestas por sus padres, quienes son las dos personas inmediatamente más importantes en su vida (Hoffman, 1992). También Haley, en un importante escrito de 1977: *Toward a theory of pathological systems* (citado en Hoffman, 1992), empezó a estudiar las coaliciones dentro de las familias de esquizofrénicos; observó que en familias con un miembro sintomático existe una coalición entre dos personas, habitualmente de generaciones distintas, a expensas de una tercera; los padres luchaban entre sí, uno de los dos buscaba aliarse con el hijo para luego volverse hacia él y acusarlo de causar sus dificultades, si esta coalición intentaba hacerse explícita, entonces era negada y descalificada. Haley determina que los problemas en la esquizofrenia surgían no sólo de una incapacidad para diferenciar los niveles de comunicación, sino de una confusión entre los niveles de relación.

La *teoría del control* de Haley se refiere a cómo los miembros de la familia actúan para controlar la gama de comportamientos entre sí, esto sirve para explicar cómo en las familias con un miembro esquizofrénico surge una descalificación constante de mensajes y significados como mecanismo de control (Hoffman, 1992).

Además del estudio de la comunicación en familias esquizofrénicas para explicar la esquizofrenia, se ha desarrollado el concepto de simbiosis e indiferenciación entre los miembros de este tipo de familias.

Así, Murray Bowen (citado en Hoffman, 1992) incluyó a tres generaciones para desarrollar su hipótesis de la esquizofrenia. El autor explicaba que los abuelos del niño esquizofrénico eran relativamente maduros; sin embargo, el padre del esquizofrénico solía ser muy apegado a la madre de él, lo que lo definía como extremadamente inmaduro; este padre se unía a una esposa igualmente inmadura, por lo que, el resultado de este matrimonio era un hijo tan simbióticamente atado a la madre que era esquizofrénico. De esta teoría surge el famoso concepto de *diferenciación* de Bowen.

Lyman Wynne (citado en Hoffman, 1992) señaló que en las familias con un miembro esquizofrénico existía una aparente o falsa unión a la que llamó "seudomutualidad". En estas familias existe poca tolerancia a las diferencias o desacuerdos entre los miembros de la familia y un deseo o ilusión de mutualidad. También observó que los límites en torno de la familia hacia el exterior, al parecer flexibles, en realidad eran rígidos, lo que llamó "la cerca de caucho". La cerca de caucho forma una frontera que protege esta ilusión evitando que entre nueva información que modifique el sistema, por lo que los hijos se encuentran en el dilema de no poder diferenciarse, ni separarse. Wynne explicó cómo la familia puede crear en el niño el tipo de desorden mental mostrado en la esquizofrenia, así explica la negativa a pensar o sentir, la incapacidad de juzgar la realidad objetiva "que está allí", el borramiento de diferencias de opinión en una familia en la que el discernimiento de lo que es "real" es únicamente lo validado por los otros miembros de la familia, y donde la única posibilidad es una intensa lealtad e intimidad.

Según Virginia Satir, una de las más grandes exponentes de la terapia familiar, "en una familia en cuyos miembros hay un esquizofrénico, parecen existir ciertas reglas sobre las que no se puede hablar" (citada en Haley & Hoffman, 1993, p. 102). La familia del esquizofrénico manda mensajes que le indican al esquizofrénico que no debe crecer, sus mensajes invalidan totalmente las posibilidades de crecimiento del miembro esquizofrénico, por lo tanto, una de las tareas del terapeuta es ayudarles a conseguir la individualización, además, en las familias con miembros esquizofrénicos el pasado y el presente se entremezclan dificultando la idea de continuidad. Las palabras

del paciente esquizofrénico siempre tienen un doble sentido porque el enfermo se ve obligado a congraciarse con todo el mundo.

Un gran número de investigaciones intentan confirmar las hipótesis anteriormente mencionadas sobre el origen familiar de la esquizofrenia. De acuerdo con Merino y Pereira (1990), las primeras investigaciones fueron realizadas en la década de los 50 y utilizaron fundamentalmente procedimientos de autoinforme, lo que les representaba una fuerte crítica metodológica. En los años 60 se llevan a cabo estudios de observación directa que le daban un mayor peso a los resultados; sin embargo, fueron diseños transversales, es decir, con la medición de variables de interacción familiar estudiadas después de la aparición de la esquizofrenia, por lo que, no era fácil discernir si estas variables de interacción familiar eran la explicación etiológica o, por el contrario, eran causadas por la esquizofrenia. En la década de los 70 surgen los estudios de adopción y los estudios con gemelos, a la par del descubrimiento de los efectos de los neurolépticos, lo que contribuyó a cambiar el interés de modelos etiológicos interpersonales a modelos biológicos, que explicaban la esquizofrenia en términos de la predisposición genética y no de influencias ambientales. Merino y Pereira (1990) realizan una revisión de estudios de corte transversal a fin de determinar si existe evidencia de que los patrones de comunicación y estructura familiar de las familias de esquizofrénicos son diferentes de los de otro tipo de familias; por otro lado, los autores analizan estudios de corte longitudinal de alto riesgo para determinar si la perturbación de las relaciones familiares es anterior al comienzo de la esquizofrenia, el resultado de su análisis muestra que la desviación de la comunicación caracteriza a las familias de esquizofrénicos; por otro lado, los estudios longitudinales les permitieron determinar que la desviación de la comunicación precede al comienzo de los trastornos del paciente esquizofrénico.

Como es comprensible, es difícil demostrar el origen de un trastorno en función de una causa específica determinada, por lo que se deben considerar con cautela las afirmaciones arriba mencionadas, sin embargo, pueden servir de base para estudios futuros.

Características de las familias con un miembro esquizofrénico

Está bien demostrado en resultados de investigaciones la presencia de algunas características encontradas en las familias de esquizofrénicos, tales como la violencia, el estrés y otros trastornos emocionales, incluidos la ansiedad y la depresión, así como algunas peculiaridades relativas a su manera de expresar emociones.

Así, en un estudio cuyo objetivo fue investigar las expresiones de violencia doméstica en familias con esquizofrenia (Rascón, Díaz y Ramos, 2003) las autoras encontraron que estas familias sufrían violencia emocional en todas sus dimensiones en al menos el 50% de la muestra; la violencia física alguna vez en la vida se manifestó en todas sus modalidades en más del 43% de la muestra; la violencia sexual se observó en casi la mitad de las entrevistadas. Se encontró también que la mayoría de las familias del estudio eran disfuncionales ya sea por funcionamiento pobre o por sobreinvolucramiento entre sus miembros. Las autoras concluyen que la presencia de un enfermo mental en la familia potencializa la violencia intrafamiliar, debido a la manera en que los síntomas afectan las relaciones interpersonales.

Otros estudios también han evaluado el ambiente familiar de los esquizofrénicos. Fresán *et al.* (2001) evaluaron 50 familias de esquizofrénicos y encontraron estrés, ansiedad y agresiones verbales y/o físicas en sus integrantes. De manera similar, en otra investigación se reportó una alta presencia de trastornos emocionales, físicos y psiquiátricos en los familiares, tales como síntomas físicos, ansiedad, depresión, abuso y dependencia al alcohol (Rascón, 2010).

Existen estudios que encuentran relación entre la emoción expresada (EE) por el familiar responsable del cuidado del paciente esquizofrénico y la conducta sintomática y el funcionamiento social del paciente. El constructo EE evalúa la cantidad y calidad de las actitudes y sentimientos relacionados con la crítica, hostilidad y sobreinvolucramiento de los familiares de pacientes diagnosticados con esquizofrenia, en especial de los cuidadores primarios. Por ejemplo, el estudio de Rascón *et al.* (2008) observa en los familiares de pacientes esquizofrénicos intolerancia y desaprobación, así como intrusividad y control; también se observa una mayor cantidad de autosacrificio, donde se visualiza al paciente como menos competente y más vulnerable. Estas actitudes y sentimientos de los familiares se han asociado

también con la presencia de recaídas en los pacientes (García *et al.*, 2012), con el funcionamiento de las familias (Ramírez *et al.*, 2017) y con niveles más altos de ansiedad en el paciente (Rascón *et al.*, 2008).

De manera similar, en otro estudio se midió la EE de familiares de pacientes esquizofrénicos y se midieron, además, algunas otras variables como la personalidad, ajuste diádico, ansiedad, depresión, apoyo y estrés social. Los resultados de este estudio asociaron la introversión de madres de esquizofrénicos con el criticismo y la extroversión con sobreimplicación emocional; se encontró depresión en padres con sobreimplicación emocional, además, los familiares críticos tenían menor calidad y apoyo social; por otra parte, los familiares con más baja expresión emocional tenían mayores niveles de estrés familiar (Espina *et al.*, 2000).

Es difícil saber si estas características del ambiente familiar del paciente esquizofrénico surgen posterior a la enfermedad o son responsables de la manifestación de ésta. Independientemente del orden en que se manifiesten, es importante considerarlas dentro de las propuestas de intervención, algunos autores apuestan al tratamiento con familias a fin de incidir en la mejora del paciente (Rascón *et al.*, 1997). Esta es la importancia del desarrollo de intervenciones no sólo con el paciente, sino también con su familia.

Muchas de las intervenciones familiares existentes están basadas en la teoría de la vulnerabilidad a la esquizofrenia y en el constructo “emoción expresada”, se sustentan en la necesidad de que la familia y el paciente sepan manejar acontecimientos estresantes, principalmente en los cuadros o momentos de las crisis psicóticas, así como generar un clima familiar adecuado (Muela & Godoy, 2001). Navarro (2013) realiza una revisión de las intervenciones psicológicas en familias de esquizofrénicos de los últimos 10 años. La autora señala que las intervenciones familiares mostraron resultados positivos y eficacia en la reducción de las exacerbaciones en la esquizofrenia, además mejoran el funcionamiento social y reducen la carga familiar. Otros estudios han mostrado que intervenciones familiares benefician el tratamiento con pacientes esquizofrénicos de muchas maneras, disminuyen las recaídas psicóticas, mejoran el clima familiar y el funcionamiento social (Domínguez *et al.*, 2004; Valencia *et al.*, 2003). Por otra parte, también se ha asociado la calidad de vida del paciente esquizofrénico con la percepción que tiene de la funcionalidad familiar (Caqueo & Lemos, 2008).

Finalmente, atender a la familia del paciente esquizofrénico implica conocer sus necesidades, entre las cuales se encuentran la necesidad de información que les permita el conocimiento de la enfermedad, sus síntomas y su manejo (Rascón *et al.*, 2014). También es necesario encontrar mecanismos que ayuden a disminuir el estrés y la sobrecarga de familiares y cuidadores principales, lo cual se ha demostrado que incide en un menor nivel de apoyo a los pacientes (Leal *et al.*, 2012). Además, se ha encontrado que los familiares, especialmente los cuidadores principales, manifiestan altos niveles emocionales en forma de tristeza, culpa, hostilidad y vergüenza (Bravo, 2005), por lo que es importante trabajar el manejo emocional y fortalecer la capacidad de los familiares para la solución de problemas.

Conclusiones

Existe gran evidencia del efecto negativo de la esquizofrenia sobre los familiares y cuidadores principales del paciente esquizofrénico, hay numerosos estudios que comprueban que la esquizofrenia afecta la dinámica familiar de muchas maneras y otros que, incluso, apuestan a que esta dinámica familiar explica la expresión de la enfermedad.

La primera parte del capítulo presentó argumentos teóricos que terapeutas familiares han utilizado para explicar la presencia de la esquizofrenia, es decir, la esquizofrenia surgirá en determinados tipos de familias con características particulares como la presencia de vínculos comunicacionales paradójicos; en la segunda parte del capítulo se muestran estudios que evidencian la presencia de ciertas características familiares que llevan a la disfuncionalidad familiar y que son asociados con las recaídas. Además, se cuestiona si las características familiares se presentan antes o después del desarrollo de la esquizofrenia.

De una u otra manera, es importante entender que tener un miembro con esquizofrenia en la familia conlleva limitaciones en la vida cotidiana de los familiares y cuidadores principales, surge entonces la necesidad de que la familia cuente con conocimiento acerca de la enfermedad, a fin de tener una mayor comprensión de sus efectos, las consecuencias de los síntomas y

su manejo. Esto les permitirá una mejor posibilidad de actuación, así como tener expectativas claras sobre lo que conlleva la enfermedad.

Por otra parte, también es importante comprender los estados de ánimo y reacciones de la familia, principalmente del cuidador o los cuidadores principales, quienes, al estar sometidos a situaciones constantes de estrés, pueden tener emociones y reacciones que posteriormente los haga sentir culpables. Finalmente, el presente capítulo apuesta por la inclusión de los miembros de la familia del paciente esquizofrénico en programas de tratamiento, lo que incidirá a su vez en la reincorporación y el ajuste social del paciente esquizofrénico.

Bibliografía

- Benoit, C. (1985). *El doble vínculo*. Fondo de Cultura Económica.
- Bravo, M. R. (2005). La enfermedad del silencio. Relato de la madre de un paciente esquizofrénico. *Index Enfermería*, 14(51), 59-62.
- Caqueo, U. A., & Lemos, G. S. (2008). Calidad de vida y funcionamiento familiar de pacientes con esquizofrenia en una comunidad latinoamericana. *Psicothema*, 20(4), 577-582.
- Domínguez, R. I., González, R. T., Ruiz, E. B., & Fernández, J. F. (2004). Intervención familiar en la esquizofrenia: su diseminación en un área de salud. *Revista de la Asociación Española de Neuropsiquiatría*, 92, 9-23.
- Espina, E. B., Pumar, G. P., González, P. A., Santos, M. A., García, M. A., & Ayerbe, A. (2000). Emoción expresada y características de personalidad, psicopatológicas y de ajuste diádico en padres de esquizofrénicos. *Psiquis*, 21(4), 181-191.
- Fresán, A., Apiquian, R., Ulloa, R. L., Loyzaga, C., García-Anaya, M., & Gutiérrez, D. (2001). Ambiente familiar y psicoeducación en el primer episodio de esquizofrenia: resultados preliminares. *Salud Mental*, 24(4), 36-40.
- García, R. P. R., Moreno, P. A., Freund, L. N., & Labera, F. G. (2012). Factores asociados a la emoción expresada familiar en la esquizofrenia: implicaciones terapéuticas. *Revista Asociación Española de Neuropsiquiatría*, 32(116), 739-756.
- Haley, J., & Hoffman, L. (1993). *Técnicas de terapia familiar*. Amorrortu.
- Hoffman, L. (1992). *Fundamentos de la terapia familiar. Un marco conceptual para el cambio de sistemas*. Fondo de Cultura Económica.
- Leal, S. F., Espinosa, C. C., Vega, T. J., & Vega, T. S. (2012). Sobrecargas objetivas y nivel de apoyo familiar a pacientes adultos con esquizofrenia. *Salud Uninorte*, 28(2), 218-226.
- Merino, M. H., & Pereira, C. M. (1990). Familia y esquizofrenia: Una revisión desde el punto de vista de la interacción familiar. *Anales de Psicología*, 6(1), 11-20.

- Muela, J. A., & Godoy, J. F. (2001). Programas actuales de intervención familiar en esquizofrenia. *Psicothema*, 13(1), 1-6.
- Navarro, G. N. (2013) Esquizofrenia e intervención familiar en España: una revisión de las intervenciones psicológicas de los últimos diez años. *Psychology, Society, & Education*, 5(2), 139-150.
- Ramírez, A., Palacio, J. D., Vargas, C., Díaz-Zuluaga, A. M., Duica, K., Agudelo, B. Y., Ospina, S., & López-Jaramillo, C. (2017). Emociones expresadas, carga y funcionamiento familiar de pacientes con esquizofrenia y trastorno afectivo bipolar tipo I de un programa de intervención multimodal: PRISMA. *Revista Colombiana de Psiquiatría*, 46(1), 2-11.
- Rascón Gasca, M. L., Díaz Martínez, L. R., & Ramos Lira, L. (2003). La violencia doméstica en familiares de pacientes con esquizofrenia. *Gaceta Médica México*, 139(4), 371-376.
- Rascón, G. M. L., Gutiérrez, L. M. L., Valencia, C. M., & Murow T. E. (2008). Relación entre la emoción expresada por el familiar responsable y la conducta sintomática de pacientes con esquizofrenia, incluido el funcionamiento social. *Salud Mental*, 31, 205-212.
- Rascón, M. L., Caraveo, J., & Valencia, M. (2010). Trastornos emocionales, físicos y psiquiátricos en los familiares de pacientes con esquizofrenia en México. *Revista de Investigación Clínica*, 62(6), 509-515.
- Rascón, M. L., Valencia, M., Domínguez, T. Alcantar, H., & Casanova, L. (2014). Necesidades de los familiares de pacientes con esquizofrenia en situaciones de crisis. *Salud Mental*, 37, 239-296.
- Valencia, C. M., Rascón, G. M. L., & Quiroga, H. (2003). Aportaciones de la investigación respecto al tratamiento psicosocial y familiar de pacientes con esquizofrenia. *Salud Mental*, 26 (5), 1-18.
- Watzlawick, P., Beavin, J., & Jackson D. (1997). *Teoría de la comunicación humana*. Herder.

V. Hipótesis sobre el origen de la esquizofrenia

LENDY YUSTIN GARCÍA MIRANDA*

JOEL RAMÍREZ EMILIANO**

ESTHER JUÁREZ CORTES***

ANTONIO RODRÍGUEZ-MORENO****

JOSÉ VICENTE NEGRETE DÍAZ*****

DOI: <https://doi.org/10.52501/cc.242.05>

Resumen

En este capítulo se presentan algunas de las principales hipótesis acerca de las causas probables para que un individuo desarrolle esquizofrenia. Puede observarse que se trata de un fenómeno multifactorial y, por lo mismo, es difícil identificar las causas de manera temprana. Se describen el fenotipo, diverso, el origen enfocado en una alteración del neurodesarrollo, además del componente genético, para lo cual se hace uso de literatura. Se revisa el enfoque clásico de un cambio a nivel celular en los sistemas dopaminérgico y serotoninérgico, también otros bastante conocidos en el ámbito científico y un poco menos en la clínica, como es el caso del sistema glutamatérgico, GABAérgico y el colinérgico. Se incluyen, además, otros eventos asociados al origen temprano del trastorno, como los eventos perinatales, y de manera particular, entre las alteraciones genéticas, se aborda de manera breve el

* Maestra en Ciencias Médicas. Colaboradora en el Laboratorio de Plasticidad Cerebral y Neurociencia Integrativa de la Universidad de Guanajuato, México. ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-3397-1928>

** Doctor en Biología Experimental. Profesor titular B de tiempo completo con SNI nivel II y perfil deseable-PRODEP, México. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9813-9120>

*** Candidata a Doctora en Investigación en Medicina. Profesora de tiempo parcial definitivo en la Universidad de Guanajuato, México. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0408-4531>

**** Doctor en Ciencias (Biológicas). Catedrático de Fisiología y Director del Laboratorio de Neurociencia Celular y Plasticidad de la Universidad Pablo de Olavide, España. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8078-6175>

***** Doctor en Ciencias Fisiológicas y Doctor en Neurociencia y Biología del Comportamiento. Profesor de Tiempo Completo Titular en la Universidad de Guanajuato, México. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3891-8493>; correspondencia: jv.negrete@ugto.mx

papel del receptor de glutamato de tipo kainato (KAR), un receptor de glutamato relativamente menos conocido que los receptores de NMDA y de AMPA, así como algunas de sus subunidades que resultan de interés y utilidad para su comprensión.

Palabras clave: *Esquizofrenia, neurotransmisión, trauma perinatal*

Introducción

La esquizofrenia es un trastorno mental incurable, complejo, debilitante y en algunos casos incapacitante, que afecta al 1% de la población mundial, representando un desafío para la investigación de su etiología y un alto costo para la salud pública. Se caracteriza por una diversidad de síntomas que incluyen alucinaciones, delirios, deterioro cognitivo y dificultades relacionarse socialmente. Aunque su origen permanece incierto, se atribuye a una interacción multifactorial entre factores genéticos, neurodesarrollo anormal y alteraciones en sistemas neurotransmisores como el glutamatergico, GABAérgico, serotoninérgico y dopaminérgico, principalmente. La evidencia científica y clínica sugiere que eventos ambientales adversos, como complicaciones perinatales e infecciones maternas, pueden incrementar el riesgo de desarrollar la enfermedad. A pesar de los avances en la investigación y extensa literatura sobre el tema, este trastorno sigue siendo un área de estudio activa, con enfoques que buscan dilucidar su etiología, los mecanismos celulares y moleculares subyacentes, así como las posibles intervenciones terapéuticas que mejoren la calidad de vida de los pacientes.

El trastorno

La esquizofrenia es uno de los problemas de salud pública más importantes que enfrenta la sociedad. Es un desorden muy común, afecta al 1% de la población mundial y el 10% de quienes la desarrollan a un nivel severo llegan a cometer suicidio. El tratamiento actual reduce considerablemente el sufrimiento, pero aproximadamente 2/3 de los enfermos requieren asis-

tencia pública de sistemas de seguridad social gubernamental a los pocos años del inicio de la enfermedad. Además, la mayoría de la gente que desarrolla esquizofrenia está incapacitada para volver al trabajo o a la escuela y tiene relativamente mínima interacción social; el costo para la sociedad se estima en miles de millones de dólares (Andreasen, 2000).

Las personas con esquizofrenia son atormentadas por la intrusión de experiencias como escuchar voces, creer que los están persiguiendo o ser heridos por aquellos que los rodean. No hay signo o síntoma único que defina a la enfermedad. Se manifiesta en signos y síntomas que abarcan un rango amplio de la actividad mental humana, por ejemplo, deteriora la habilidad para pensar creativa e imaginativamente, impide establecer relaciones sociales cercanas, usar el lenguaje para expresar ideas con claridad y experimentar o expresar una variedad de emociones tales como el amor y el miedo.

Definición del fenotipo

La esquizofrenia fue delineada al inicio del siglo xx por Emil Kraepelin y Eugen Bleuler, ambos científicos clínicos señalaron la importancia de definir la enfermedad intentando identificar un “proceso mórbido” fundamental. Enfatizaron que los síntomas psicóticos, tales como delirios y alucinaciones, no son específicos a la esquizofrenia, pues ocurren en muchas otras enfermedades. Para estos científicos, la más importante característica que define a la esquizofrenia era un deterioro en la habilidad para pensar con claridad, fluidez y lógica. Las personas con esquizofrenia sufren principalmente de una fragmentación en los procesos cognitivos. Kraepelin resaltó este aspecto cuando nombró la enfermedad como “demencia precoz”, o una enfermedad cognitiva grave con un inicio a una edad relativamente joven. Decía que la destrucción de los procesos cognitivos era la base de la diversidad de los síntomas, y describía a la demencia precoz como una serie de estados con una característica común, consistente en una peculiar destrucción de las conexiones internas de la personalidad (Andreasen *et al.*, 2000).

Etiología

Actualmente se desconoce el origen de la enfermedad, y dado que la ocurrencia de la esquizofrenia no se liga a un lugar o a un momento en la historia, se le atribuye una etiología multifactorial y se propone que en la aparición del cuadro clínico participan diferentes factores. La esquizofrenia puede ser un desorden progresivo y del neurodesarrollo, con múltiples anormalidades bioquímicas que involucran los sistemas dopaminérgico, serotoninérgico, glutamatérgico, GABAérgico y nitrérgico, entre otros. Es posible que en el futuro se identifiquen marcadores biológicos para la enfermedad, los cuales pueden resultar de la combinación de diversas técnicas de evaluación. En el siguiente apartado se describirán diferentes aproximaciones que pretenden explicar las circunstancias que se han observado presentes en la esquizofrenia, posiblemente contribuyendo a la etiología de los síntomas.

Hipótesis sobre el origen del trastorno

Como se mencionó previamente, el origen de la esquizofrenia está aún por ser dilucidado, entretanto se realizan esfuerzos desde la anatomía gruesa hasta la biología molecular. En este apartado resulta conveniente resumir algunas de estas aproximaciones, y abordar aparte, de manera particular los sistemas dopaminérgico y nitrérgico.

Alteración en el neurodesarrollo

Esta es una de las perspectivas más sólidas actualmente y bajo la cual se conducen nuestros estudios. Al respecto, recientemente y mediante el empleo de estudios clínicos, técnicas de neuroimagen y marcadores se ha obtenido evidencia confiable de que la esquizofrenia es un trastorno del neurodesarrollo. Esta hipótesis postula que alguna anormalidad en el cerebro en etapas tempranas del desarrollo incrementa el riesgo de la posterior aparición de síntomas psicóticos (Arnold, 1999; Baharnoori *et al.*, 2012). La evidencia de que un desarrollo anormal del cerebro contribuye a la esquizofrenia

viene de varios campos, incluyendo: 1) anormalidades del desarrollo motor y cognitivo temprano e historias de adversidad obstétrica, 2) ausencia de evidencia de neuroregeneración en estudios postmortem de tejido, 3) asociación de condiciones de desarrollo patológicas con emergencia en la etapa adulta de psicosis y fenómenos relacionados en modelos animales neurológicos. En este enfoque sobre el neurodesarrollo, la esquizofrenia puede estar asociada con una sutil lesión cerebral, que es causada por una combinación de factores genéticos y/o medioambientales tempranos, que eventualmente interactúan con procesos de maduración normal del cerebro para facilitar o disparar la aparición de los síntomas psicóticos (Lai *et al.*, 2005).

Las relativamente sutiles anormalidades de la infancia (por ejemplo, síntomas prodrómicos que son reconocidos retrospectivamente) pueden ser una expresión de redes neurales aberrantes establecidas durante aquel periodo crítico afectado del neurodesarrollo. Además, durante el curso de la esquizofrenia, los síntomas psicóticos pueden sensibilizar por sí mismos al cerebro e incrementar la patología (Marenco & Weinberger, 2000; Sawa & Zinder, 2002). Se ha propuesto que la esquizofrenia puede involucrar dos o tres procesos *hits* en sujetos diagnosticados con esquizofrenia a edad adulta: una lesión ocurrida en una etapa temprana del neurodesarrollo (primer hit), como resultado de la carga genética, eventos embrionarios adversos o eventos perinatales que pudieran afectar ciertas estructuras cerebrales. Este primer hit podría ir seguido de un segundo y, posiblemente de un tercer hit resultante de eventos hormonales o excitotoxicidad.

Estudios inmunocitoquímicos y ultraestructurales postmortem en cerebros han descrito consistentemente aberraciones celulares en la esquizofrenia, como disminución del tamaño celular, aumento de la densidad de empaquetamiento celular y distorsiones en la orientación neuronal (Maynard *et al.*, 2001). Las anormalidades citoarquitectónicas, tales como des-arreglo neuronal, heterotopías y mal posicionamiento, sugieren interrupción de la proliferación o de la migración en el periodo gestacional. De acuerdo con esto, se ha encontrado en cerebros de esquizofrénicos una reducción del 30-50% en la expresión de reelina, una glicoproteína que actúa como señal *stop* en la migración neuronal durante el desarrollo en la corteza prefrontal (CPF) y en el hipocampo (Arnold, 1999; Curran & D'Arcangelo, 1998).

Durante el desarrollo neuronal, la reelina puede regular el posicionamiento y/o tropismo de neuronas piramidales corticales, interneuronas y células de Purkinje. En cerebros adultos, la reelina es secretada preferentemente por interneuronas GABAérgicas corticales (Impagnatiello *et al.*, 1998). Se ha reportado que la liberación y recapturación de GABA, la densidad del transportador de GABA y los niveles de ácido glutámico decarboxilasa, la principal enzima en la síntesis de GABA, se encuentran disminuidos en el cerebro de pacientes esquizofrénicos (Guidotti *et al.*, 2000). Si los pacientes esquizofrénicos tienen una función GABAérgica disminuida, su habilidad para inhibir la actividad glutamatérgica incrementada puede ser deficiente, haciéndolo, por tanto, más susceptible a la excitotoxicidad; más adelante se detalla un poco este punto de vista.

Alteración de sistemas neurotransmisores

Tabla 2. Principales cambios neuroquímicos en el cerebro de esquizofrénicos

Neurotransmisor	Fuerza de la evidencia
Dopamina	
↑ Receptores estriatales D2	++++
↑ Contenido y metabolismo de la dopamina	+++
↑ Transmisión dopaminérgica estimulada por anfetamina	+++
↓ Receptores D ₁ corticales	+
↑ Receptores D3 corticales	+
↑ Receptores D4	+/-
Configuración anormal de receptores D2	+/-
Alteración del acoplamiento DAR-proteína G	+/-
Glutamato	
↓ Expresión de receptores no-NMDA en la corteza temporal y en hipocampo	++
↑ Expresión cortical de algunas subunidades del receptor NMDA	
↑ Recaptura de glutamato en corteza frontal	++
↓ Liberación de glutamato cortical	+
Concentración alterada de glutamato y sus metabolitos	+
	+/-
Serotonina	
↓ Receptores corticales 5-HT _{2A}	+++
↑ Receptores corticales 5-HT _{1A}	++
Concentraciones de 5-HIAA en líquido cefalorraquídeo asociadas a síntomas negativos	+

Nota: Fuerza de la evidencia: +++++ = muy fuerte, +++ = fuerte, ++ = buena, + = moderada, +/- débil.

↑ = incremento, ↓ = decremento Adaptado de "Recent advances in the neurobiology of schizophrenia", por Miyamoto, S., LaMantia, A. S., Duncan, G. E., Sullivan, P., Gilmore, J. H., y Lieberman, J., 2003, *Molecular Interventions*, 3(1).

Por varias décadas han dominado una serie de teorías en farmacología que suponen sistemas neurotransmisores con funcionamiento aberrante, en particular el dopaminérgico, el glutamatérgico y el sistema de señalización por óxido nítrico, además de otros sistemas, tales como el GABAérgico, serotoninérgico y el colinérgico, también de relevancia para entender la etiología de la esquizofrenia. No está claro aún en qué forma los cambios neuroquímicos reflejan ya sea la patología primaria, la secundaria, los mecanismos compensatorios o las influencias medioambientales. En la tabla 1 se resumen algunos de los principales cambios neuroquímicos observados en el cerebro de esquizofrénicos.

Alteración en el sistema dopaminérgico

Esta es una hipótesis clásica, tal vez la de mayor aceptación por ser aquella de la que se conoce más. Postula una hiperactividad de la transmisión dopaminérgica en la que participa el receptor de dopamina D2 presente en las proyecciones mesencefálicas hacia el estriado límbico. Esta hipótesis sigue siendo la más aceptada a pesar de varias limitaciones. La idea fue apoyada inicialmente por evidencia de correlación entre la administración de dosis terapéuticas de drogas antipsicóticas convencionales y su afinidad por el receptor D2. Además, agonistas de dopamina indirectos como la L-dopa, cocaína y anfetamina, pueden inducir psicosis en sujetos sanos y, a muy bajas dosis, provocan síntomas psicóticos en esquizofrénicos (Joyce & Meador-Woodruff, 1997).

Dopamina y esquizofrenia

Cómo se ha comentado, la hipótesis dopaminérgica supone que los síntomas de la esquizofrenia se deben a una sobreactividad dopaminérgica, que puede surgir debido al exceso de dopamina (DA) o por una elevada sensibilidad de los receptores. La hipótesis se originó con el descubrimiento de que ciertos fármacos antipsicóticos son efectivos antagonistas de receptores D2 (Joyce & Meador-Woodruff, 1997). Se hipotetiza que en la esquizofrenia

dicha sobreactividad está presente en las neuronas presinápticas, lo cual implica una disfunción en el almacenaje presináptico, transporte vesicular, liberación, recaptura y mecanismos metabólicos en el sistema mesolímbico dopaminérgico (Laruelle *et al.*, 1999). El metabolismo de la DA se encuentra estrechamente relacionado con el estrés oxidativo, ya que su degradación genera especies reactivas de oxígeno (ROS) y la oxidación de DA puede conducir a neurotoxinas endógenas, mientras que algunos derivados de DA muestran efectos antioxidantes (Meiser *et al.*, 2013); además de evidencia de niveles elevados de actividad del sistema nitrérgico en cerebros de ratas con alteraciones asociadas a la esquizofrenia (Negrete-Díaz *et al.*, 2010). Un metaanálisis reciente de la función dopaminérgica presináptica y estudios en receptores y transportadores de DA identificaron síntesis de DA presináptica elevada y la capacidad de liberación como el principal sitio de anomalía dopaminérgica en la esquizofrenia, con un elevado tamaño de efecto (Howes *et al.*, 2012a). Por el contrario, la actividad de la dopamina puede encontrarse disminuida en la neocorteza, lo cual podría estar asociado, al menos parcialmente, con síntomas negativos y cognitivos; por ejemplo, el deterioro emocional y el cognitivo.

Hay creciente evidencia sobre un incremento cerebral en sujetos esquizofrénicos de los receptores D2 en el estriado, del contenido y de metabolismos de la DA, así como de un aumento anormal de la neurotransmisión dopaminérgica ante la exposición a agonistas dopaminérgicos indirectos (Joyce & Meador-Woodruff, 1997). Los tratamientos farmacológicos actuales para la esquizofrenia son inadecuados para muchos pacientes y, a pesar de cinco décadas de descubrimiento de fármacos, todos los tratamientos se basan en el mismo mecanismo: bloqueo del receptor de dopamina D2 (Howes *et al.*, 2012b). Es por ello que la alteración de receptores D1 (Okubo *et al.*, 1997) y D3 (Gurevich *et al.*, 1997) en la esquizofrenia permanece por ser dilucidada. Sin embargo, un estudio del receptor D1 demuestra que no hay diferencia significativa en la disponibilidad de D1 estriatal entre pacientes con esquizofrenia y controles, sin embargo, se encontró una tendencia de aumento en pacientes sin tratamiento previo con antipsicóticos (Abi-Dargham *et al.*, 2012). Mientras que la activación de un receptor de dopamina D4 promueve la metilación de los fosfolípidos de la membrana plasmática, utilizando grupos metilo derivados del folato proporcionados por la metioni-

na sintasa (MS), en un estudio reciente se evaluó el impacto de la expresión del receptor D4 sobre la metilación de fosfolípidos dependientes de folato (PLM), la actividad MS y el estado de metilación y oxidación celular; se descubrió que el reconocimiento de la capacidad de la expresión del receptor D4 y la activación de PLM para modular la actividad efectos metabólicos y la metilación del ADN tiene implicaciones potenciales para el tratamiento clínico de la esquizofrenia, el TDAH, el autismo y otros trastornos neuropsiquiátricos (Hodgson *et al.*, 2019).

La evidencia sugiere que la etiología de la esquizofrenia pudiera estar relacionada con la sobreactividad de las neuronas dopaminérgicas en el sistema mesolímbico. Por ejemplo, la administración crónica de anfetamina (agonista dopaminérgico indirecto) produce en individuos normales un perfil de conducta que recuerda a aquellos con esquizofrenia. Además, la administración de varios agonistas dopaminérgicos incrementa los síntomas de la esquizofrenia. Por otra parte, está bien establecido que la administración de drogas antipsicóticas que antagonizan al receptor D2 disminuyen de manera efectiva los síntomas principales de la esquizofrenia. Esta hipótesis ha recibido apoyo de estudios postmortem y de técnicas de neuroimagen como la tomografía por emisión de positrones (PET), donde se observan niveles incrementados del receptor D2 en el cerebro de pacientes con esquizofrenia (tabla 1). No obstante, se ha sugerido que el incremento en la expresión del receptor D2 puede ser el resultado de adaptación al tratamiento con drogas antipsicóticas más que a una anomalía bioquímica intrínseca a la esquizofrenia. Un estudio realizado empleando PET evaluó la ocupación de receptores D3 y D2 por cariprazina (medicamento antipsicótico) y por sus dos principales metabolitos activos, DCAR y DDCAR, mostrando que en pacientes con esquizofrenia la cariprazina se une fuertemente a los receptores D3 y D2 con una preferencia moderada por D3 (Girgis *et al.*, 2016).

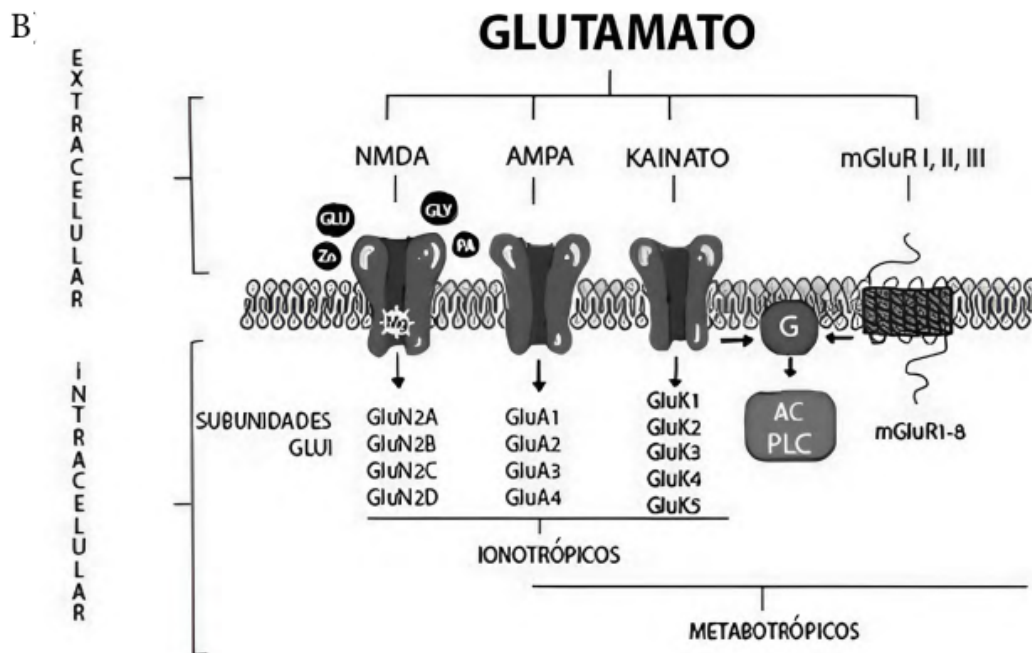
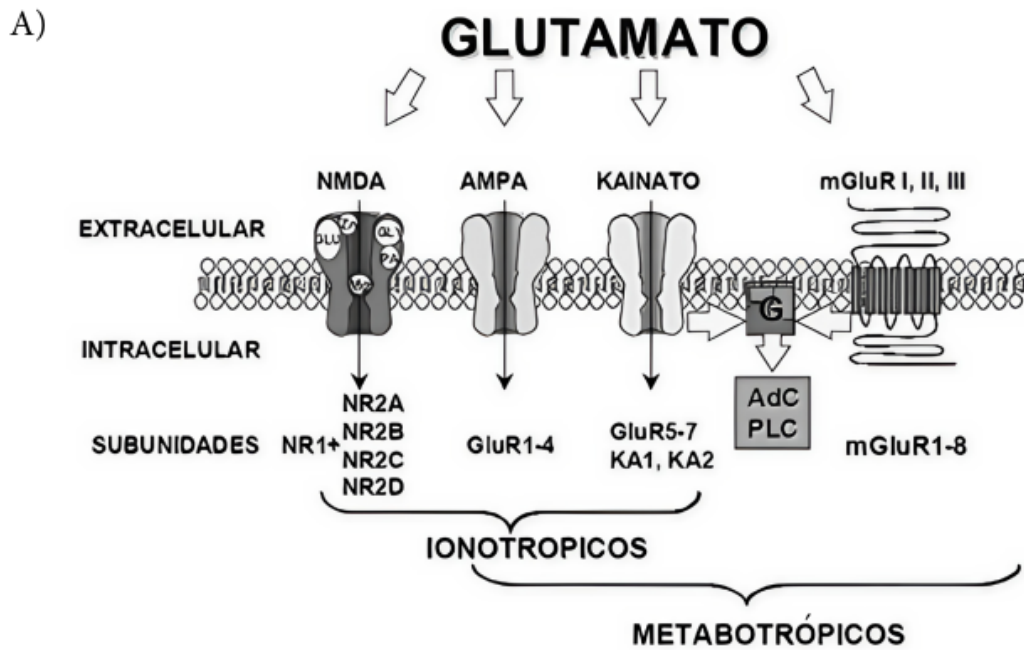
No se ha concluido de manera determinante si una hipofunción o hiperfunción dopaminérgica ocurre bajo condiciones de mínimo estrés. Muchos datos sugieren que anomalías hereditarias de la función dopaminérgica prefrontal son características prominentes de la esquizofrenia, que pueden estar relacionadas a un único papel para la enzima catecol-o-metil transferasa (COMT) en el procesamiento de información prefrontal, mediada por dopamina en la memoria de trabajo. Inhibidores de la COMT pueden me-

jorar la memoria de trabajo tanto en roedores como en humanos; por ejemplo, estudios en ratones deficientes de la COMT han mostrado que la dopamina está aumentada en CPF, pero no en el estriado, y que el desempeño en tareas de memoria está aumentado (Miyamoto, 2003). Recientemente, en apoyo a la opinión de que niveles bajos de DA en corteza favorecen el deterioro cognitivo, se ha demostrado que un polimorfismo de la COMT, el cual resulta de una valina por una metionina, ocurre en mayor proporción en esquizofrénicos y en los hermanos no afectados. Más aún, pacientes y hermanos que portan el alelo valina, el cual resulta en una enzima COMT que es cuatro veces más activa que la que tiene el alelo metionina, se desempeñan relativamente mal en una prueba neuropsicológica que implica memoria de trabajo y presentan, sin lugar a duda, una activación cerebral deficiente, como se mostró por medio de imagen de resonancia magnética funcional (fMRI). Estos resultados sugieren que la actividad elevada de la COMT con el alelo valina deteriora la cognición y fisiología a nivel prefrontal, y por virtud de este efecto puede incrementar el riesgo para desarrollar esquizofrenia (Egan *et al.*, 2001).

Alteración en el sistema glutamatérgico

En la actualidad está bien establecido que el glutamato es el neurotransmisor usado en la mayoría de las sinapsis excitadoras del sistema nervioso central (SNC) de los mamíferos. Además de su función como mediador de la transmisión sináptica, este aminoácido participa durante la formación del sistema nervioso en procesos de crecimiento y maduración neuronal, en la formación y eliminación de sinapsis y en la formación de patrones precisos de conectividad sináptica. Igualmente desencadena cambios duraderos en la eficacia sináptica, fenómenos como la LTP (potenciación de larga duración, *long-term potentiation*) y LTD (depresión de larga duración, *long-term depression*), considerados el sustrato celular y molecular de los procesos de aprendizaje y formación de la memoria. Alteraciones en la neurotransmisión glutamatérgica están implicadas en el daño neuronal observado luego de episodios de isquemia, de hipoglucemia y en la etiología de una serie de estados neurológicos patológicos que abarcan la epilepsia, la enfer-

Figura 1. Clasificación de los receptores de glutamato



Nota: Se muestran las familias, grupos y subunidades que conforman a cada tipo de receptores de glutamato. A muestra la nomenclatura anterior aún presente en múltiples trabajos, y en B se presenta la denominación vigente. De "Papel de los receptores de Kainato en la regulación de la transmisión sináptica gabaérgica", por A. Rodríguez Moreno. Tesis doctoral, Universidad Autónoma de Madrid, Biblio-eArchivo, p. 3 (<http://hdl.handle.net/104861673642>).

medad de Alzheimer, de Parkinson, Huntington, la esclerosis amiotrófica lateral (Rodríguez-Moreno, 2004) y, por supuesto, tiene un papel relevante en la esquizofrenia. Estas acciones son mediadas a través de la activación de sus receptores, pertenecientes a dos grandes familias: ionotrópicos y metabotrópicos, cuya función normal depende en gran medida de la integridad de las subunidades que los componen y se ilustran en la figura 1, con las nomenclaturas más usadas en la literatura.

La creciente evidencia de asociaciones genéticas humanas implica que los genes involucrados en la esquizofrenia muestran convergencia en vías biológicas comunes, como el complejo de señalización del receptor NMDA y los canales de calcio dependientes de voltaje asociados con la densidad postsináptica en la sinapsis glutamatérgica involucrada en la plasticidad neuronal (Hall *et al.*, 2015). Recientemente, un estudio demostró que la ketamina, un antagonista del receptor de glutamato N-metil-D-aspartato (NMDA-R), aumentó la conectividad funcional cerebral global (GBC) en sujetos humanos sanos. El aumento de GBC se correlacionó positivamente con la psicosis. Sin embargo, en un circuito cortical-estriado-tálamo relacionado con la corteza prefrontal, el aumento de GBC se correlacionó con la reducción de los síntomas negativos durante la ketamina (Driesen *et al.*, 2013).

Algunos otros estudios realizados en roedores indican que la PCP neonatal induce anomalías locomotoras a largo plazo, disfunción cognitiva (Depoortère *et al.*, 2005), alteración de la compuerta sensoriomotora (Wang *et al.*, 2001) y pérdida de neuronas GABAérgicas que contienen parvalbúmina acompañada de cambios en la autofagia (Jevtić *et al.*, 2016; Radonjić *et al.*, 2013), las cuales son características presentes en la esquizofrenia. Ya que agonistas directos de este receptor muestran ser neurotóxicos, se han usado otras estrategias terapéuticas para aumentar la actividad del NMDAR. Se ha encontrado que la hipofunción de NMDAR en las células piramidales excitadoras también produce una variedad de déficits relacionados con la esquizofrenia, en particular el aprendizaje desadaptativo y el recuerdo de la memoria. Además, el bloqueo de NMDAR en el tálamo perturba la comunicación talamocortical y la ablación de NMDAR en neuronas dopaminérgicas puede provocar una generalización excesiva en el aprendizaje asociativo, lo que podría relacionarse con el dominio de síntomas positivos (Bygrave *et al.*, 2019).

La función disminuida del receptor NMDA puede por lo tanto ser una predisposición o factor causante en la esquizofrenia. Una de las características que distingue el antagonismo de NMDAR de otras drogas psicotogénicas, tales como la anfetamina, es el grado al cual ellos producen déficits cognitivos frontales que imitan a la esquizofrenia. Estudios postmortem de esquizofrénicos indican anormalidades glutamatérgicas a nivel pre y post-sináptico (tabla 1). La hipofunción de NMDAR en vías de asociación cortical podría ser responsable de varios síntomas negativos y otros cognitivos. En ratones, la delección parcial de la subunidad NR1 del NMDAR causa las mismas anormalidades conductuales que la PCP; además, los animales sin NR1 presentan disminuida la recaptura de la (14C)-2-deoxiglucosa en CPF y en la corteza cingulada anterior (CCA), semejante a lo observado en pacientes esquizofrénicos crónicos.

Estudios en humanos empleando tomografía por emisión de positrones (PET) han mostrado un incremento en la ocupación del receptor de dopamina en el estriado después de la administración aguda de ketamina, sugiriendo un incremento en la liberación de DA. En contraste, la administración crónica de antagonistas de NMDAR produce disminución de la liberación de dopamina o hipoactividad de la misma en CPF. Se ha mostrado que tanto la PCP como la ketamina tienen efectos directos sobre receptores D2 y 5-HT₂. También que antagonistas de NMDAR pueden causar una liberación excesiva y compensatoria de glutamato, que puede sobreactivar receptores no-NMDAR no ocupados, incluyendo el ácido amino-3-hidroxi-5-metil-isoxazole-4-propionico (AMPA) y los receptores de tipo kainato (Meador-Woodruff *et al.*, 2001). Además, la hipofunción del receptor NMDA puede también inducir anormalidades en la plasticidad de neuronas alterando la conectividad sináptica (Miyamoto, 2003; Negrete-Díaz *et al.*, 2010, 2012a, 2012b, 2017).

Empleando hibridización in situ y autoradiografía del receptor, en estudios postmortem de cerebros de sujetos esquizofrénicos se ha mostrado una expresión alterada de los receptores de glutamato de tipo kainato (KAR) en CPF, no así en estriado. Fue evidente en CPF un incremento en la expresión del mRNA de la subunidad GluR7 o GluK3, y decremento en la expresión de mRNA de la subunidad KA2 o GluK5. También se encontró menor unión del [3H]kainato, restringida a la lámina infragranular de CPF. No se

encontró diferencia en la unión de KAR o de los niveles de mRNA de alguna subunidad en estriado ni en corteza occipital, sugiriendo que estos resultados pueden estar restringidos a corteza de asociación (Meador-Woodruff, 2001).

Si la hipofunción del NMDAR es central en la esquizofrenia (resultando en estimulación excesiva y degeneración neuronal excito-tóxica), entonces algunas estrategias dirigidas a corregir la disfunción glutamatérgica podrían ser neuroprotectoras contra el curso del deterioro en la enfermedad. El empleo de imagen por resonancia magnética funcional (fMRI) permite probar estas hipótesis e identificar regiones particularmente susceptibles a cambios neuronales progresivos, que pueden significar estados discretos de la esquizofrenia (Mathalon *et al.*, 2001).

Alteración en el sistema serotoninérgico

Recientemente se ha puesto atención en la participación de la serotonina (5-HT) en la patofisiología de la esquizofrenia. Hay varios puntos a considerar que hacen razonable lo anterior: 1) los receptores serotoninérgicos están involucrados en las propiedades psicotomiméticas y psicotogénicas de los alucinógenos (por ejemplo la dietilamida del ácido lisérgico, LSD); 2) el número de receptores corticales 5-HT_{2A} y 5-HT_{1A} está alterado en cerebros de esquizofrénicos (ver tabla 1); 3) los receptores 5-HT_{2A} y 5-HT_{1A} tienen un papel en el perfil terapéutico y/o efectos colaterales de antipsicóticos atípicos como la clozapina; 4) ciertos polimorfismos del gen del receptor 5-HT_{2A} están asociados con la esquizofrenia; 5) el papel trófico de la serotonina en el neurodesarrollo puede estar afectado en la esquizofrenia; 6) la activación de la CPF mediada por el receptor 5-HT_{2A} puede estar deteriorada en algunos esquizofrénicos; y 7) los sistemas serotoninérgico y dopaminérgico son interdependientes y pueden estar simultáneamente afectados en la esquizofrenia (Carhart-Harris & Nutt, 2017).

Alteración en el sistema GABAérgico

Como se ha señalado antes, en el periodo gestacional la reelina puede regular el posicionamiento neuronal en la corteza cerebral. Ya en el cerebro del individuo adulto, la reelina es secretada por interneuronas GABAérgicas corticales (Impagnatiello *et al.*, 1998). En el cerebro de pacientes esquizofrénicos (Guidotti *et al.*, 2000) se ha observado una disminución de la liberación y recaptura de GABA, de la densidad del transportador de GABA y también de los niveles de la enzima ácido glutámico descarboxilasa. Por tanto, es probable que en los pacientes esquizofrénicos con función GABAérgica disminuida se encuentre menguada la habilidad para inhibir la actividad glutamatérgica. Varios estudios postmortem han mostrado pérdida de la función de interneuronas corticales en la esquizofrenia, esto incluye pérdida de varios marcadores de GABA en CPF y corteza cingulada. Por otra parte, células que expresan bajos niveles de parvalbúmina y de GAD67 es probable que reflejen una disfunción de interneuronas y, por tanto, un deterioro de la actividad inhibitoria en estas áreas. También se ha observado que el transportador de GABA se encuentra disminuido en la esquizofrenia, además existe un incremento en la subunidad alfa del receptor GABA-A, lo cual se ha interpretado como una compensación por el decremento en la inervación GABAérgica. También se ha reportado una reducción en la densidad de neuronas GABAérgicas en la corteza cingulada y en el hipocampo de pacientes esquizofrénicos (Lewis *et al.*, 2005).

Finalmente, aunque hay múltiples evidencias sobre GABA y esquizofrenia, se ha encontrado que el gen de neuregulina-1 (*NRG1*) regula a la baja los receptores de GABA-A en el hipocampo, sugiriendo que este factor es importante para la poda postnatal temprana de sinapsis GABAérgicas (Okada & Corfas, 2004). Por otra parte, el gen *DISC1* (*disrupted-in-schizophrenia 1*) presente en familias con elevada incidencia de esquizofrenia (Millar *et al.*, 2005) puede inactivarse in utero, mediante una inyección de sh-RNA, lo que conduce a una función alterada de las interneuronas en el ratón adulto (Niwa *et al.*, 2010). De esta manera, una disfunción en interneuronas a edad adulta parece ser una característica común de varias manipulaciones genéticas y no genéticas.

En cerebros de pacientes esquizofrénicos se reportó una reducción en la longitud de terminales tirosina hidroxilasa (TH) (Akil *et al.*, 1999), lo cual indica un decremento en la inervación dopaminérgica y reducida densidad de espinas dendríticas (Glantz & Lewis, 2000); esto sugiere una inervación anormal general. En suma, las evidencias sugieren la presencia de una inhibición insuficiente para modular la excitabilidad cortical, lo que eventualmente puede conducir al desarrollo de esquizofrenia.

Alteración en el sistema colinérgico

Existen estudios que sugieren una regulación anormal de las aferencias colinérgicas corticales en la esquizofrenia, sin embargo, hay discusión al respecto pues los resultados no son conclusivos, en su mayoría porque las alteraciones en la actividad de las neuronas colinérgicas no pueden ser registradas rápidamente mediante evaluaciones neuropatológicas de las enzimas que participan en la transmisión colinérgica. Aun así, algunos estudios han documentado un decremento en la densidad y expresión de receptores muscarínicos en la corteza cerebral de sujetos esquizofrénicos. Este resultado también se ha confirmado empleando tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) en pacientes no medicados. Se cree que este decremento podría ser una consecuencia de niveles anormalmente elevados de acetilcolina (ACh) extracelular. La supuesta participación de este sistema en la esquizofrenia proviene también de estudios psicofarmacológicos. Se ha propuesto que existe una hiperactividad colinérgica que media la sintomatología negativa, incluyendo el deterioro en la atención. Esta hipótesis coincide con opiniones como la que propone que la reactividad colinérgica cortical es elevada durante la exacerbación psicótica y que la actividad de este sistema covaría con perturbaciones en la actividad dopaminérgica (Sarter *et al.*, 2005).

La exposición accidental por largo tiempo a drogas colinomiméticas puede inducir síntomas psicóticos. También varios casos de exposición accidental a inhibidores de la colinesterasa indican que un persistente y anormal incremento de los niveles de ACh extracelular pueden producir o exacerbar la psicosis. Por otra parte, el empleo de drogas anticolinérgicas por

pacientes esquizofrénicos parece generar varios efectos subjetivos y funcionales benéficos, lo cual ha dado origen a la idea de que la inactivación del sistema colinérgico participa en la mediación de efectos benéficos en la esquizofrenia. Sin embargo, el grado al cual los efectos positivos pueden ser objetivos no está claro, tal como ocurre con el fumar y el estado de los receptores nicotínicos en la enfermedad. En resumen, la evidencia clínica y neuropatológica en relación con el papel del sistema colinérgico en la esquizofrenia es aún limitada (Sarter *et al.*, 2005).

Complicaciones medioambientales

Las alteraciones estructurales y funcionales señaladas previamente pueden originarse o ser disparadas por un acontecimiento adverso en el medioambiente interno o externo del individuo. Se ha reportado que eventos traumáticos durante etapas tempranas y críticas del desarrollo están asociados con la esquizofrenia, así como riesgos ambientales como el estrés y la malnutrición maternal y las infecciones prenatales.

Infecciones perinatales

Una variedad de infecciones maternas ha sido implicada en el riesgo para la esquizofrenia, se ha sugerido que en la respuesta inflamatoria ante una infección, las citocinas que produce la madre, la placenta o el feto pueden tener efectos sobre el desarrollo neuronal, en donde la citocinas regulan los procesos del neurodesarrollo implicados en la esquizofrenia, como programar la muerte celular y el desarrollo sináptico (Urakubo *et al.*, 2001). Asimismo, se ha observado que las infecciones bacterianas o virales durante el primer o segundo trimestre de gestación en humanos incrementan el riesgo de que se presenten anomalías del neurodesarrollo y, por consiguiente, la probabilidad de padecer un trastorno neuropsiquiátrico. En modelos animales de ratas gestantes, la exposición a lipopolisacáridos (bacterias) o a PoliI C (virus) entre los días 7 al 18 DG (día gestacional) provoca que las crías

desarrollen alteraciones similares a otros modelos animales de esquizofrenia (Baharnoori *et al.*, 2010, 2012).

También se ha reportado que la activación inmune en etapas prenatales produce pérdida neuronal severa y defectos en la migración neuronal, así como cambios en los sistemas dopaminérgicos, gabaérgicos y glutamatérgicos (Fatemi *et al.*, 2012; Meyer & Stahl, 2009; Vuillermot *et al.*, 2010). Hasta el momento no está claro el mecanismo por el cual las infecciones maternas incrementan el riesgo de padecer esquizofrenia. Sin embargo, el estudio de citocinas proinflamatorias acumula evidencia de que podrían ser las responsables, ya que las citocinas no sólo son elementos importantes del sistema inmune, sino que, además, tienen una profunda influencia sobre la proliferación, diferenciación, supervivencia y mantenimiento del embrión en general y, particularmente, del desarrollo del sistema nervioso, de forma que pueden modificar la expresión de genes involucrados en el direccionamiento axonal y de la arborización dendrítica, provocando que la comunicación neuronal sea deficiente o inadecuada en comparación con un desarrollo cerebral normal (Brown, 2011; Brown *et al.*, 2011; Urakubo *et al.*, 2001).

Complicaciones obstétricas

Por otra parte, se han demostrado tres grupos de complicaciones obstétricas, que están significativamente relacionadas con la esquizofrenia (Cannon *et al.*, 2002):

- a) Complicaciones durante el embarazo (sangrados continuos, preeclampsia, diabetes e incompatibilidad del grupo Rh).
- b) Crecimiento y desarrollo anormal fetal (nacimiento prematuro o bajo peso al nacer, malformación congénita, cabeza pequeña).
- c) Complicaciones del parto (atonía uterina, asfixia, cesárea).

La hipoxia fetal o el daño isquémico durante el desarrollo del cerebro puede ser un mecanismo asociado con la preeclampsia, la atonía uterina, asfixia y la cesárea (Buka *et al.*, 1993). La poda sináptica prematura en corteza cerebral ha sido implicada en la hipoxia fetal asociada con anomalías

estructurales del cerebro entre pacientes con episodios tempranos de esquizofrenia. Además, la hipoxia y la isquemia en bebés prematuros pueden causar hemorragias intra y periventriculares con consecuencias a largo plazo en el alargamiento ventricular, disminuyendo el volumen del hipocampo y alterando el cuerpo calloso (Van Erp *et al.*, 2002).

Exposición a radiación

Los estudios epidemiológicos han indicado un incremento en la incidencia de la esquizofrenia en descendientes de mujeres que han sido sujetas a irradiaciones en su primer trimestre. Estudios en monos Rhesus irradiados durante el periodo de la neurogénesis talámica in útero mostraron pérdida neuronal en núcleos talámicos específicos, así como un decremento en el neuropilo cortical durante la infancia, mostrando la deformación y pérdida de tejido talámico característico de pacientes esquizofrénicos (Schindler *et al.*, 2002).

Alteraciones genéticas

A pesar de que el componente genético es claro, al parecer se requiere que un estímulo ambiental precipite para la aparición de los síntomas, de modo que un ambiente benévolo favorece que la enfermedad no se exprese. La etiología de la esquizofrenia es multifactorial y refleja una interacción entre la vulnerabilidad genética y los contribuyentes ambientales. Los factores de riesgo ambientales, como las complicaciones del embarazo y el parto, el trauma infantil, la migración, el aislamiento social, la urbanidad y el abuso de sustancias, solos y en combinación, actuando en varios niveles a lo largo del tiempo, influyen en la probabilidad de que el individuo desarrolle el trastorno (Stilo & Murray, 2019). Existen numerosos factores ambientales y biológicos que interactúan con factores genéticos y contribuyen a la vulnerabilidad o resiliencia con respecto al desarrollo de trastornos mentales (Halldorsdottir & Binder, 2017). La mayoría de los trastornos psiquiátricos, incluida la esquizofrenia, se estudia en sujetos vulnerables que no lograron hacer frente al estrés y no logran resultados positivos cuando encaran adver-

sidades y factores estresantes (Kahn *et al.*, 2015). Sobre este importante componente etiológico se puede señalar que estudios en familias con gemelos, los cuales se encuentran expuestos a entornos intrauterinos que difieren significativamente de los que son únicos. Estos entornos diversos podrían alterar el riesgo de esquizofrenia en gemelos y dificultar la generalización de los hallazgos en gemelos al estudiar el riesgo de esquizofrenia en la población general (Kleinhaus *et al.*, 2008).

La dificultad para identificar fuentes específicas de variación genética en regiones genómicas amplias ha sido una limitación clave para la disección molecular de casi todos los rasgos complejos de la esquizofrenia. Las numerosas regiones que han sido implicadas por escaneo genómico son todo un desafío, debido a la inconsistencia entre los estudios y a que son frecuentemente muy amplias, algunas veces conteniendo cientos de genes candidatos potenciales. Sin embargo, en cuanto a ciertos rasgos complejos se ha obtenido considerable progreso y se han identificado varios genes candidatos para la esquizofrenia.

El gen *DTNBPI* (proteína de unión de distrobrevina 1, o disbindina) fue identificado en un estudio de 270 casos de esquizofrenia de elevada incidencia en irlandeses. La disbindina es un componente del complejo protéico distrofina en la densidad postsináptica, tiene un papel en la plasticidad sináptica y en la transducción de señales. Por lo tanto, defectos en la función de la disbindina podrían afectar la transmisión sináptica y la regulación del receptor postsináptico durante el desarrollo, la adultez o ambos. Un segundo gen identificado es el de la neuroregulina 1 (*NRG1*), primeramente demostrado en una muestra islandica y subsecuentemente en una muestra escocesa. Es un interesante gen candidato para la esquizofrenia dado su importante papel en la migración neuronal, el desarrollo cerebral y por su cercana asociación con varios sistemas de neurotransmisión (Schwab & Wildenauer, 2009; Vereczkei & Mirnics, 2011).

Además, los genes *DISC-1* y *DISC-2* (interrumpidos en la esquizofrenia) son también genes candidatos en la susceptibilidad para esta enfermedad. En un extenso árbol genealógico escocés con una elevada tasa de esquizofrenia (47%) y desórdenes psiquiátricos relacionados, una translocación interrumpe *DISC-1* y *DISC-2*, ambos genes se localizan en el sitio Iq42.1. La función de estos genes, sin embargo, continúa investigándose (Millar

et al., 2005). Varias líneas de investigación se han enfocado también sobre el cromosoma 22q11; personas con síndrome de deleción 22q11, también conocido como síndrome DiGeorge, tienen tasas altas de esquizofrenia entre 25-30% (Urakubo, 2001). Aunque ha sido difícil determinar cuál de los genes específicos en esta región genómica puede mediar la deleción de 22q11, uno de los genes candidatos es el que codifica la catecol-O-metil transferasa (COMT), la enzima postsináptica que metaboliza la dopamina liberada.

Una aproximación común en la investigación de la variación genética en la esquizofrenia es comparar genes candidatos específicos de pacientes y sujetos sanos pareados. Cientos de estudios de este tipo han proporcionado evidencia para al menos tres genes que incrementan el riesgo de desarrollar esquizofrenia. El gen que codifica al receptor de serotonina 2A (*HTR2A*) se ha visto implicado, en un metanálisis de 28 reportes publicados; el gen del receptor de dopamina D3 se ha implicado de manera semejante en 48 reportes publicados (Lohmueller *et al.*, 2003). El tercer gen mencionado antes, el cual codifica a la COMT, aunque se asoció significativamente con la esquizofrenia en este metanálisis, se continúa considerando que contribuye a la etiología de la esquizofrenia.

Mediante análisis de microarreglos, llevados a cabo en estudios post-mortem, se han evaluado los niveles de expresión genética en cerebros de esquizofrénicos para continuar identificando genes candidatos. Se ha reportado que en la CPF dorsolateral de 12 esquizofrénicos se encontró regulación a la baja de un grupo de genes involucrados en la mielinización y/o función de los oligodendrocitos y que codifican a: 1) la MAL (*myelin and lymphocyte protein*); 2) la 2',3'-nucleotido cíclico; 3) la 3'-phosphodiesterasa; 4) de la glicoproteína asociada a la mielina; 5) de la transferrina; 6) la gelsoлина y 7) del receptor de la neuregulina Her3.

En otro estudio con microarreglos, en CPF de esquizofrénicos, estaba involucrada la expresión de genes que codifican proteínas que regulan la secreción presináptica; los productos genéticos afectados incluyeron: 1) al factor sensible a N-etilmaleimida, 2) a la sinapsina II y 3) la expresión del gen que codifica al regulador 4 de la señalización por proteína G (*RGS4*), el cual puede regular la duración de la señalización intracelular mediada por esta proteína, que también se encontró reducida. De manera interesante, el

RGS4 mapea a 1q21-22, una región cromosómica que ha sido implicada en la esquizofrenia por linaje familiar (Miyamoto *et al.*, 2003).

El receptor de glutamato de tipo kainato (KAR) ha mostrado tener un papel relevante en la modulación de la liberación de glutamato y de GABA, y se ha asociado a diversos trastornos mentales (Negrete-Díaz *et al.*, 2018, 2022). Recientemente se mostró que *GRIK3*, el gen que codifica para el receptor de KA3 (formado por la subunidad GluR7 ahora llamada GluK3), contiene un polimorfismo funcional que lleva a la sustitución de una serina por una alanina en la posición 310 de la secuencia proteínica, de modo que se ha estudiado tal polimorfismo denominado ser310ala *GRIK3* en 99 pacientes esquizofrénicos y 116 normales. Se encontró una diferencia significativa en la distribución del genotipo. Estos datos sugieren un papel potencial de *GRIK3* en la susceptibilidad a la esquizofrenia (Begni *et al.*, 2002), en población italiana. Posteriormente se replicó el estudio con una muestra mayor, con $n = 160$ para ambos grupos de comparación en una población china, encontrándose que la distribución de genotipos y alelos de *GRIK3* (T928G) no era significativamente diferente entre esquizofrénicos y sujetos sanos, al menos en chinos (Lai *et al.*, 2005). Un estudio más reciente y exhaustivo en una población de japoneses, de 100 casos-control pareados, buscó una relación entre la esquizofrenia y varios polimorfismos simples presentes en toda la región de los genes *GRIK3*, *GRIK4* y *GIRK5* (que codifican para GluR7, KA1 y KA2/ ó GluK3-5, respectivamente), seleccionando 16, 24 y 5 polimorfismos de nucleótidos simples (SNP) en cada región, respectivamente. Concluyeron que ninguno de los SNP en las regiones de estos tres genes tiene un papel relevante en la esquizofrenia en población japonesa (Shibata *et al.*, 2006).

Finalmente, además de otros estudios en neuronas de corteza orbito-frontal izquierda y derecha de individuos esquizofrénicos, se ha mostrado un decremento en la densidad del KAR (GluR5-7 o GluK1-3). Se encontró una significativa disminución (21%) en la densidad numérica de neuronas positivas al KAR, no hubo correlación con la edad de la muerte, el intervalo postmortem u otras posibles neuropatologías. Estos resultados refuerzan la idea de que hay actividad glutamatérgica reducida en corteza frontal en pacientes esquizofrénicos (Garey *et al.*, 2006).

Con todo lo descrito anteriormente, es evidente que en la esquizofrenia

los sistemas neurotransmisores más estudiados se encuentran funcionando fuera de lo normal; sin embargo, si este desbalance se debe al trastorno en sí mismo, o bien a otra causa, y que ello lleve a la expresión de los diferentes síntomas es un tema que progresivamente se irá dilucidando, lo cual permitirá comprender mejor el origen, manifestación y eventuales estrategias de tratamiento en la esquizofrenia.

Conclusión

Actualmente es totalmente aceptado que la esquizofrenia es un trastorno de origen orgánico, con residencia en el cerebro, con un muy probable origen en una alteración del neurodesarrollo, que podría ser adicional al componente genético. Su etiología es multifactorial y multisistémica, al parecer no hay neurotransmisor estudiado que no se vea afectado. Sin embargo, y a pesar de ser incurable a la fecha, al conocer todas estas variables que influyen o participan como detonantes se cuenta con información que orienta sobre posibles estrategias de prevención, a nivel de hipótesis, donde una de las más importantes es crear un ambiente favorable al individuo, de modo que, aunque el sujeto posea la vulnerabilidad, el trastorno no se exprese, y de ocurrir, sea dentro de un ambiente manejable, tanto por el individuo como por su grupo de apoyo.

Referencias

- Abi-Dargham, A., Xu, X., Thompson, J. L., Gil, R., Kegeles, L. S., Urban, N., Narendran, R., Hwang, D. R., Laruelle, M., & Slifstein, M. (2012). Increased prefrontal cortical D₁ receptors in drug naive patients with schizophrenia: a PET study with [¹¹C]NNC112. *Journal of Psychopharmacology*, 26(6), 794-805. <https://doi.org/10.1177/0269881111409265>
- Akil, M., Pierri, J. N., Whitehead, R. E., Edgar, C. L., Mohila, C., Sampson, A. R., & Lewis, D. A. (1999). Lamina-specific alterations in the dopamine innervation of the prefrontal cortex in schizophrenic subjects. *The American Journal of Psychiatry*, 156(10), 1580-1589. <https://doi.org/10.1176/ajp.156.10.1580>
- Andreasen, N. C. (2000). Schizophrenia: the fundamental questions. *Brain Research Review*, 31(2-3), 106-112.

- Arnold, S. (1999). Neurodevelopmental abnormalities in schizophrenia: insights from neuropathology. *Development and Psychopathology*, 11(3), 439-456.
- Baharnoori, M., Bartholomeusz, C., Boucher, A. A., Buchy, L., Chaddock, C., Chiliza, B., Föcking, M., Fornito, A., Gallego, J. A., Hori, H., Huf, G., Jabbar, G. A., Kang, S. H., El Kissi, Y., Merchán-Naranjo, J., Modinos, G., Abdel-Fadeel, N. A. M., Neubeck, A.-K., Ng, H. P., ... DeLisi, L. E. (2010). The 2nd Schizophrenia International Research Society Conference, 10-14 April 2010, Florence, Italy: Summaries of oral sessions. *Schizophrenia Research*, 124(1-3). <https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.09.008>
- Baharnoori, M., Bhardwaj, S. K., & Srivastava, L. K. (2012). Neonatal behavioral changes in rats with gestational exposure to lipopolysaccharide: a prenatal infection model for developmental neuropsychiatric disorders. *Schizophrenia Bulletin*, 38(3), 444-456.
- Begni, S., Popoli, M., Moraschi, S., Bignotti, S., Tura, G. B., & Gennarelli, M. (2002). Association between the ionotropic glutamate receptor kainate 3 (GRIK3) ser310ala polymorphism and schizophrenia. *Molecular Psychiatry*, 7(4), 416-418. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4000987>
- Brown A. S. (2011). Exposure to prenatal infection and risk of schizophrenia. *Frontiers in Psychiatry*, 2. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2011.00063>
- Brown, A. S., Vinogradov, S., Kremen, W. S., Poole, J. H., Bao, Y., Kern, D., & McKeague, I. W. (2011). Association of maternal genital and reproductive infections with verbal memory and motor deficits in adult schizophrenia. *Psychiatry Research*, 188(2), 179-186. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2011.04.020>
- Buka, S. L., Tsuang, M. T., & Lipsitt, L. P. (1993). Pregnancy/delivery complications and psychiatric diagnosis. A prospective study. *Archives of general psychiatry*, 50(2), 151-156. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1993.01820140077009>
- Bygrave, A. M., Kilonzo, K., Kullmann, D. M., Bannerman, D. M., & Kätzel, D. (2019). Can N-methyl-D-aspartate receptor hypofunction in schizophrenia be localized to an individual cell type?. *Frontiers in Psychiatry*, 10, 835.
- Cannon, M., Jones, P. B., & Murray, R. M. (2002). Obstetric complications and schizophrenia: historical and meta-analytic review. *The American Journal of Psychiatry*, 159(7), 1080-1092. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.7.1080>
- Carhart-Harris, R. L., & Nutt, D. J. (2017). Serotonin and brain function: a tale of two receptors. *Journal of Psychopharmacology*, 31(9), 1091-1120.
- Curran, T., & D'Arcangelo, G. (1998). Role of reelin in the control of brain development. *Brain Research Review*, 26(1-2), 285-294.
- Depoortère, R., Dargazanli, G., Estenne-Bouhtou, G., Coste, A., Lanneau, C., Desvignes, C., Poncelet, M., Heulme, M., Santucci, V., Decobert, M., Cudennec, A., Voltz, C., Boulay, D., Terranova, J. P., Stemmelin, J., Roger, P., Marabout, B., Sevrin, M., Vigé, X., ... Scatton, B. (2005). Neurochemical, electrophysiological and pharmacological profiles of the selective inhibitor of the Glycine Transporter-1 SSR504734, a potential new type of antipsychotic. *Neuropsychopharmacology*, 30(11), 1963-1985.
- Driesen, N. R., McCarthy, G., Bhagwagar, Z., Bloch, M., Calhoun, V., D'Souza, D. C., Gueorgieva, R., He, G., Ramachandran, R., Suckow, R. F., Anticevic, A., Morgan, P. T., & Kry-

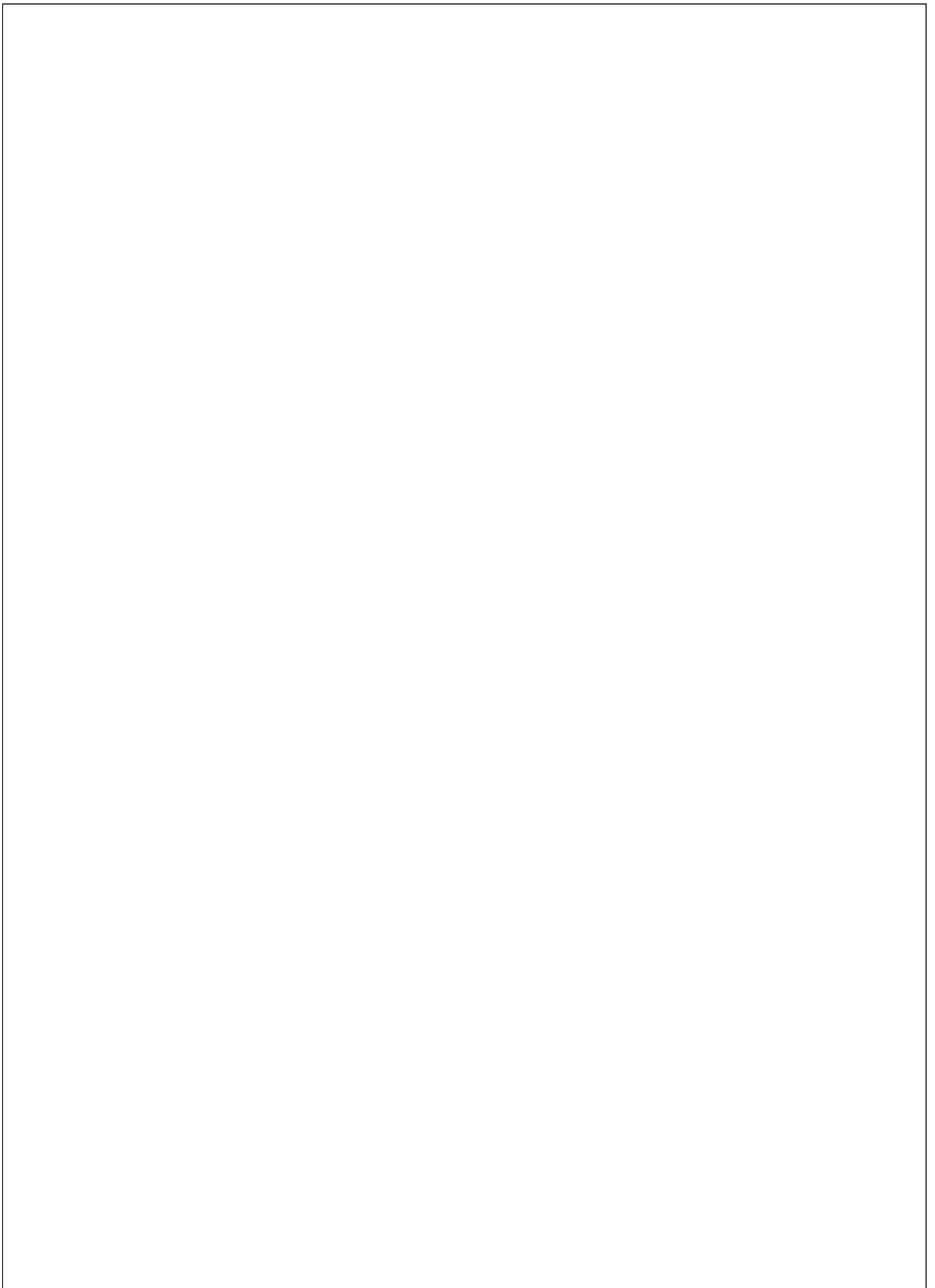
- tal, J. H. (2013). Relationship of resting brain hyperconnectivity and schizophrenia-like symptoms produced by the NMDA receptor antagonist ketamine in humans. *Molecular psychiatry*, 18(11), 1199-1204. <https://doi.org/10.1038/mp.2012.194>
- Egan, M. F., Goldberg, T. E., Kolachana, B. S., Callicott, J. H., Mazzanti, C. M., Straub, R. E., Goldman, D., & Weinberger, D. R. (2001). Effect of COMT Val108/158 Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98(12), 6917-6922.
- Fatemi, S. H., Folsom, T. D., Rooney, R. J., Mori, S., Kornfield, T. E., Reutiman, T. J., Kneeland, R. E., Liesch, S. B., Hua, K., Hsu, J., & Patel, D. H. (2012). The viral theory of schizophrenia revisited: abnormal placental gene expression and structural changes with lack of evidence for H1N1 viral presence in placentae of infected mice or brains of exposed offspring. *Neuropharmacology*, 62(3), 1290-1298. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2011.01.011>
- Garey, L. J., Von Bussmann, K. A., & Hirsch, S. R. (2006). Decreased numerical density of kainate receptor-positive neurons in the orbitofrontal cortex of chronic schizophrenics. *Experimental Brain Research*, 173(2), 234-242. <https://doi.org/10.1007/s00221-006-0396-8>
- Girgis, R. R., Slifstein, M., D'Souza, D., Lee, Y., Periclou, A., Ghahramani, P., Laszlovszky, I., Durgam, S., Adham, N., Nabulsi, N., Huang, Y., Carson, R. E., Kiss, B., Kapás, M., Abi-Dargham, A., & Rakhit, A. (2016). Preferential binding to dopamine D3 over D2 receptors by cariprazine in patients with schizophrenia using PET with the D3/D2 receptor ligand [(11)C]-(+)-PHNO. *Psychopharmacology*, 233(19-20), 3503-3512.
- Glantz, L. A., & Lewis, D. A. (2000). Decreased dendritic spine density on prefrontal cortical pyramidal neurons in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 57(1), 65-73. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.57.1.65>
- Guidotti, A., Auta, J., Davis, J. M., Di-Giorgi-Gerevini, V., Dwivedi, Y., Grayson, D. R., Impagnatiello, F., Pandey, G., Pesold, C., Sharma, R., Uzunov, D., & Costa, E. (2000). Decrease in reelin and glutamic acid decarboxylase67 (GAD67) expression in schizophrenia and bipolar disorder: a postmortem brain study. *Archives of General Psychiatry*, 57(11), 1061-1069.
- Gurevich, E. V., Bordelon, Y., Shapiro, R. M., Arnold, S. E., Gur, R. E., & Joyce, J. N. (1997). Mesolimbic dopamine D3 receptors and use of antipsychotics in patients with schizophrenia. A postmortem study. *Archives of General Psychiatry*, 54(3), 225-232.
- Hall, J., Trent, S., Thomas, K. L., O'Donovan, M. C., & Owen, M. J. (2015). Genetic risk for schizophrenia: convergence on synaptic pathways involved in plasticity. *Biological Psychiatry*, 77(1), 52-58.
- Halldorsdottir, T., & Binder, E. B. (2017). Gene x environment interactions: from molecular mechanisms to behavior. *Annual Review of Psychology*, 68, 215-241. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-010416-044053>
- Hodgson, N. W., Waly, M. I., Trivedi, M. S., Power-Chamitsky, V. A., & Deth, R. C. (2019). Methylation-related metabolic effects of D4 dopamine receptor expression and activation. *Translational Psychiatry*, 9(1), 295.
- Howes, O. D., Kambaitz, J., Kim, E., Stahl, D., Slifstein, M., Abi-Dargham, A., & Kapur, S.

- (2012a). The nature of dopamine dysfunction in schizophrenia and what this means for treatment. *Archives of General Psychiatry*, 69(8), 776-786.
- Howes, O. D., Kambeitz, J., Kim, E., Stahl, D., Slifstein, M., Abi-Dargham, A., & Kapur, S. (2012b). The nature of dopamine dysfunction in schizophrenia and what this means for treatment. *Archives of General Psychiatry*, 69(8), 776-786. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2012.169>
- Impagnatiello, F., Guidotti, A. R., Pesold, C., Dwivedi, Y., Caruncho, H., Pisu, M. G., Uzunov, D. P., Smalheiser, N. R., Davis, J. M., Pandey, G. N., Pappas, G. D., Tueting, P., Sharma, R. P., & Costa, E. (1998). A decrease of reelin expression as a putative vulnerability factor in schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 95(26), 15718-15723.
- Jevtić, G., Nikolić, T., Mirčić, A., Stojković, T., Velimirović, M., Trajković, V., Marković, I., Trbovich, A. M., Radonjić, N. V., & Petronijević, N. D. (2016). Mitochondrial impairment, apoptosis and autophagy in a rat brain as immediate and long-term effects of perinatal phencyclidine treatment - influence of restraint stress. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 66, 87-96.
- Joyce, J. N., & Meador-Woodruff, J. H. (1997). Linking the family of D2 receptors to neuronal circuits in human brain: insights into schizophrenia. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 16(6), 375-384.
- Kahn, R. S., Sommer, I. E., Murray, R. M., Meyer-Lindenberg, A., Weinberger, D. R., Cannon, T. D., O'Donovan, M., Correll, C. U., Kane, J. M., van Os, J., & Insel, T. R. (2015). Schizophrenia. *Nature Reviews. Disease Primers*, 1(1). <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.67>
- Kleinhaus, K., Harlap, S., Perrin, M. C., Manor, O., Calderon-Margalit, R., Friedlander, Y., & Malaspina, D. (2008). Twin pregnancy and the risk of schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 105(1-3), 197-200. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2008.06.017>
- Lai, I. C., Liou, Y. J., Chen, J. Y., & Wang, Y. C. (2005). No association between the ionotropic glutamate receptor kainate 3 gene ser310ala polymorphism and schizophrenia. *Neuropsychobiology*, 51(4):211-213.
- Laruelle, M., Abi-Dargham, A., Gil, R., Kegeles, L., & Innis, R. (1999). Increased dopamine transmission in schizophrenia: relationship to illness phases. *Biological Psychiatry*, 46(1), 56-72.
- Lewis, D. A., Hashimoto, T., & Volk, D. W. (2005). Cortical inhibitory neurons and schizophrenia. *Nature reviews. Neuroscience*, 6(4), 312-324. <https://doi.org/10.1038/nrn1648>
- Lohmueller, K. E., Pearce, C. L., Pike, M., Lander, E. S., & Hirschhorn, J. N. (2003). Meta-analysis of genetic association studies supports a contribution of common variants to susceptibility to common disease. *Nature Genetics*, 33(2), 177-182. <https://doi.org/10.1038/ng1071>
- Marenco, S., & Weinberger, D. (2000). The neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia: Following a trail of evidence from cradle to grave. *Development and Psychopathology*, 12(3), 501-527.

- Mathalon, D. H., Sullivan, E. V., Lim, K. O., & Pfefferbaum, A. (2001). Progressive brain volume changes and the clinical course of schizophrenia in men: a longitudinal magnetic resonance imaging study. *Archives of General Psychiatry*, *58*(2), 148-157.
- Maynard, T. M., Sikich, L., Lieberman, J. A., & LaMantia, A. S. (2001). Neural development, cell-cell signaling, and the "two-hit" hypothesis of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, *27*(3): 457- 476.
- Meador-Woodruff, J. H., Davis, K. L., & Haroutunian, V. (2001). Abnormal kainate receptor expression in prefrontal cortex in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, *24*(5), 545-552.
- Meiser, J., Weindl, D., & Hiller, K. (2013). Complexity of dopamine metabolism. *Cell Communication and Signaling*, *11*(1), 34.
- Meyer, J. M., & Stahl, S. M. (2009). The metabolic syndrome and schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *119*(1), 4-14. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2008.01317.x>
- Millar, J. K., Pickard, B. S., Mackie, S., James, R., Christie, S., Buchanan, S. R., Malloy, M. P., Chubb, J. E., Huston, E., Baillie, G. S., Thomson, P. A., Hill, E. V., Brandon, N. J., Rain, J.-C., Camargo, L. M., Whiting, P. J., Houslay, M. D., Blackwood, D. H. R., Muir, W. J., & Porteous, D. J. (2005). DISC1 and PDE4B are interacting genetic factors in schizophrenia that regulate cAMP signaling. *Science*, *310*(5751), 1187-1191. <https://doi.org/10.1126/science.1112915>
- Miyamoto, S., LaMantia, A. S., Duncan, G. E., Sullivan, P., Gilmore, J. H., & Lieberman, J. A. (2003). Recent advances in the neurobiology of schizophrenia. *Molecular Interventions*, *3*(1), 27-39.
- Negrete-Díaz, J. V., Baltazar-Gaytán, E., Bringas, M. E., Vázquez-Roque, R. A., Newton, S., Aguilar-Alonso, P., León-Chávez, B. A., & Flores, G. (2010). Neonatal ventral hippocampus lesion induces increase in NO levels which is attenuated by subchronic haloperidol treatment. *Synapse*, *64*(12), 941-947.
- Negrete-Díaz, J. V., Falcón-Moya, R., & Rodríguez-Moreno, A. (2022). Kainate receptors: from synaptic activity to disease. *The FEBS Journal*, *289*(17), 5074-5088. <https://doi.org/10.1111/febs.16081>
- Negrete-Díaz, J. V., Sihra, T. S., Flores, G., & Rodríguez-Moreno, A. (2018). Non-canonical mechanisms of presynaptic kainate receptors controlling glutamate release. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, *11*(128). <https://doi.org/10.3389/fnmol.2018.00128>
- Negrete-Díaz, J. V., Duque-Feria, P., Andrade-Talavera, Y., Carrión, M., Flores, G., & Rodríguez-Moreno, A. (2012). Kainate receptor-mediated depression of glutamatergic transmission involving protein kinase A in the lateral amygdala. *Journal of neurochemistry*, *121*(1), 36-43. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2012.07665.x>
- Niwa, M., Kamiya, A., Murai, R., Kubo, K. I., Gruber, A. J., Tomita, K., Lu, L., Tomisato, S., Jaaro-Peled, H., Seshadri, S., Hiyama, H., Huang, B., Kohda, K., Noda, Y., O'Donnell, P., Nakajima, K., Sawa, A., & Nabeshima, T. (2010). Knockdown of DISC1 by in utero gene transfer disturbs postnatal dopaminergic maturation in the frontal cortex and leads to adult behavioral deficits. *Neuron*, *65*(4), 480-489. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.01.019>

- Okada, M., & Corfas, G. (2004). Neuregulin1 downregulates postsynaptic GABAA receptors at the hippocampal inhibitory synapse. *Hippocampus*, 14(3), 337-344.
- Okubo, Y., Suhara, T., Suzuki, K., Kobayashi, K., Inoue, O., Terasaki, O., Someya, Y., Sassa, T., Sudo, Y., Matsushima, E., Iyo, M., Tateno, Y., & Toru, M. (1997). Decreased prefrontal dopamine D1 receptors in schizophrenia revealed by PET. *Nature*, 385(6617), 634-646.
- Radonjić, N. V., Jakovcevski, I., Bumbaširević, V., & Petronijević, N. D. (2013). Perinatal phencyclidine administration decreases the density of cortical interneurons and increases the expression of neuregulin-1. *Psychopharmacology*, 227(4), 673-683.
- Rodríguez Moreno, A. (2000). *Papel de los receptores de kainato en la regulación de la transmisión sináptica gabaérgica* [Tesis doctoral, Universidad Autónoma de Madrid]. Biblio-e Archivo. <http://hdl.handle.net/10486/673642>
- Rodríguez-Moreno, A., & Sihra, T. S. (2004). Presynaptic kainate receptor facilitation of glutamate release involves protein kinase A in the rat hippocampus. *The Journal of Physiology*, 557(Pt. 3), 733-745. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2004.065029>
- Sarter, M., Hasselmo, M. E., Bruno, J. P., & Givens, B. (2005). Unraveling the attentional functions of cortical cholinergic inputs: interactions between signal-driven and cognitive modulation of signal detection. *Brain Research Reviews*, 48(1), 98-111. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2004.08.006>
- Sawa, A., & Snyder, S. H. (2002). Schizophrenia: diverse approaches to a complex disease. *Science*, 296(5568), 692-695.
- Schindler, M. K., Wang, L., Selemon, L. D., Goldman-Rakic, P. S., Rakic, P., & Csernansky, J. G. (2002). Abnormalities of thalamic volume and shape detected in fetally irradiated rhesus monkeys with high dimensional brain mapping. *Biological Psychiatry*, 51(10), 827-837. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(01\)01341-5](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(01)01341-5)
- Schwab, S. G., & Wildenauer, D. B. (2009). Update on key previously proposed candidate genes for schizophrenia. *Current Opinion in Psychiatry*, 22(2), 147-153. <https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e328325a598>
- Shibata, H., Aramaki, T., Sakai, M., Ninomiya, H., Tashiro, N., Iwata, N., Ozaki, N., & Fukumaki, Y. (2006). Association study of polymorphisms in the GluR7, KA1 and KA2 kainate receptor genes (GRIK3, GRIK4, GRIK5) with schizophrenia. *Psychiatry Research*, 141(1), 39-51. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2005.07.015>
- Stilo, S. A., & Murray, R. M. (2019). Non-genetic factors in schizophrenia. *Current Psychiatry Reports*, 21(10), 100. <https://doi.org/10.1007/s11920-019-1091-3>
- Urakubo, A., Jarskog, L. F., Lieberman, J. A., & Gilmore, J. H. (2001). Prenatal exposure to maternal infection alters cytokine expression in the placenta, amniotic fluid, and fetal brain. *Schizophrenia Research*, 47(1), 27-36. [https://doi.org/10.1016/s0920-9964\(00\)00032-3](https://doi.org/10.1016/s0920-9964(00)00032-3)
- Van Erp, T. G., Saleh, P. A., Rosso, I. M., Huttunen, M., Lönnqvist, J., Pirkola, T., Salonen, O., Valanne, L., Poutanen, V. P., Standertskjöld-Nordenstam, C. G., & Cannon, T. D. (2002). Contributions of genetic risk and fetal hypoxia to hippocampal volume in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder, their unaffected siblings,

- and healthy unrelated volunteers. *The American Journal of Psychiatry*, 159(9), 1514-1520. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.9.1514>
- Vereczkei, A., & Mirnics, K. (2011). Genetic predisposition to schizophrenia: what did we learn and what does the future hold?. *Neuropsychopharmacologia Hungarica: a Magyar Pszichofarmakologiai Egyesület Lapja = Official Journal of the Hungarian Association of Psychopharmacology*, 13(4), 205-210.
- Vuillermot, S., Weber, L., Feldon, J., & Meyer, U. (2010). A longitudinal examination of the neurodevelopmental impact of prenatal immune activation in mice reveals primary defects in dopaminergic development relevant to schizophrenia. *The Journal of Neuroscience: the Official Journal of the Society for Neuroscience*, 30(4), 1270-1287. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5408-09.2010>
- Wang, C., McInnis, J., Ross-Sanchez, M., Shinnick-Gallagher, P., Wiley, J. L., & Johnson, K. M. (2001). Long-term behavioral and neurodegenerative effects of perinatal phenylcyclidine administration: implications for schizophrenia. *Neuroscience*, 107(4), 535-550



VI. La esquizofrenia como ventaja evolutiva ante las amenazas ambientales

GUILLERMO IVÁN LASTRA GARCÍA*
JONATHAN ALEJANDRO GALINDO SOTO**
CARLOS ALBERTO NÚÑEZ-COLÍN***

DOI: <https://doi.org/10.52501/cc.242.06>

1
In my opinion, the greatest error which I have committed, has not been allowing sufficient weight to the direct action of the environment, i.e. food, climate, etc.

DARWIN (1876/2015)

En la base de toda acción creadora reside siempre la inadaptación.

VYGOTSKY (1930/2011)

Tanto las especies como las culturas "compiten" ante todo con el ambiente físico.

SKINNER (1971/1994)

Resumen

El documento se centra en reevaluar la esquizofrenia desde una perspectiva evolutiva, argumentando que tradicionalmente se ha visto como una con-

* Maestro en Diseño Bioclimático. Candidato a Doctor en Diseño Bioclimático, Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Azcapotzalco, Departamento de Medio Ambiente. México. ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-8801-9613>

** Doctor en Psicología. Profesor de tiempo completo en la Universidad de Guanajuato, México. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6351-8681>

*** Doctor en Ciencias. Profesor de carrera titular B de la Universidad de Guanajuato, México. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9912-6097>

dición adversa o trastorno neuropsicológico, pero que en realidad podría haber servido como una adaptación beneficiosa en respuesta a desafíos ambientales específicos enfrentados por los ancestros humanos. Se utiliza un enfoque interdisciplinario que incluye genética, psicología clínica y paleoclimatología para explorar cómo ciertos alelos vinculados a la esquizofrenia podrían haber sido seleccionados positivamente para mejorar la supervivencia y el éxito reproductivo en contextos ambientales cambiantes. La hipótesis se apoya en la evidencia de que estos alelos facilitan una mayor plasticidad fenotípica, permitiendo respuestas adaptativas más flexibles a condiciones ambientales variables. La esquizofrenia se presenta, por lo tanto, no como un defecto, sino como una manifestación extrema de la capacidad humana para la innovación y la adaptación cognitiva, potencialmente beneficiosa en determinados contextos evolutivos. Esta reinterpretación desafía la percepción convencional de la esquizofrenia y sugiere que características consideradas patológicas en el contexto moderno pueden haber tenido valor adaptativo en el pasado, aunque en la actualidad, el medioambiente se haya tornado más estático en aras del confort, sobre todo en contextos urbanos y europeos. El estudio destaca la importancia de considerar la interacción entre genética y medioambiente en la comprensión de trastornos neuropsicológicos y ofrece una perspectiva novedosa sobre la evolución de la cognición humana y la diversidad fenotípica.

Palabras clave: *Psicopatología, plasticidad fenotípica, adaptación cognitiva, evolución humana.*

Introducción

El concepto de esquizofrenia ha cumplido ya más de 110 años de haber sido presentado académicamente por Bleuler (1908) y, actualmente, se calcula que alrededor del 0.8% de la población mundial padece este trastorno mental (NIMH, 2014). Sin embargo, la realidad es que aún se conoce muy poco sobre lo que es y, sobre todo, lo que la causa (Tandon & Bruijnzeel, 2017). No es necesario negar de forma tajante su existencia, como lo hace Szasz

(1990), pero sí por lo menos considerar que esa entidad ha resultado elusiva a los investigadores por más de un siglo.

Se puede considerar entonces otra posibilidad poco explorada: que el fenómeno como tal exista, pero que no se trate de una enfermedad mental. Por supuesto, la idea resulta en primera instancia repelente, casi absurda. Pero por un momento hay que dejar de lado la sensación que esto puede provocar para considerar las nuevas evidencias que dentro de los campos de la genética, los estudios sobre la evolución y la paleoclimatología pudieran apoyar esta propuesta. De resultar eficiente la argumentación aquí planteada, quedará demostrado que es posible que la esquizofrenia sea una respuesta de bioplasticidad a nivel de especie a favor del conjunto más que del individuo y que se desencadene, entre otros factores, por demandas ambientales poco publicadas en el campo específico de la psicología. En este mismo sentido, se pueden observar respuestas fenotípicas como la menopausia o la depresión postparto, respuestas sociohormonales a nivel especie en organismos que han tenido que enfrentar cambios drásticos en su ecosistema.

Esquizofrenia y selección natural

Esta aseveración no nace del vacío. En análisis genéticos se ha demostrado que algunos alelos (versiones de un gen) de algunos *loci* (genes) relacionados al trastorno (se mencionan 108 *loci* independientes relacionados directamente a esquizofrenia, de acuerdo con Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, 2014) muestran que pueden tener una tendencia a la selección sexual (Crow, 1995a, 1995b, 1997; Shaner *et al.*, 2004; Del Giudice *et al.*, 2010), lo que implica que, a lo largo de la historia humana, pueden haber representado una característica ventajosa para los que la manifestaban. Lo anterior se explica teóricamente en el sentido de que la selección natural consiste en la selección de las características que elevan las posibilidades de éxito de la progenie mediante la incorporación y la fijación de las características más favorables y la pérdida, incluso la eliminación de las más desfavorables (Darwin, 2015), particularmente, mediante la selección positiva, que tiende a fijar las características *positivas* y eliminar las *negativas*. No obstante, lo que para algunas poblaciones ciertas caracte-

rísticas pueden ser *positivas* para otras pueden no serlo, ya que la interacción del genotipo con el ambiente genera que no todos los genes, o al menos algunas de sus versiones alélicas, se expresen de manera favorable en todos los ambientes (Fisher, 1958).

El acceso a ventajas, como digerir la lactosa (Bersaglieri *et al.*, 2004), tolerar el alcohol (Voight *et al.*, 2006) y metabolizar los alimentos dependiendo del clima (Kuehl *et al.*, 2001; Sellayah *et al.*, 2014) se debe a algunos de los cambios más recientes en el código genético por selección positiva (o direccional), que es un tipo de selección que favorece a algunos alelos o a genotipos específicos (combinación específicas de alelos en un individuo) sobre otros, por lo que su frecuencia en una población va en la misma dirección. Esta selección se debe a que las expresiones de sus portadores indican una ventaja de supervivencia para la descendencia, por lo que los individuos que los presentan serán elegidos sexualmente hasta encontrarse uniformemente distribuidos entre toda la población, fijando dicha característica en dicha población, ya que, de acuerdo con Dobzhansky (1970), la interacción de genotipos en un ambiente determinado con el tiempo genera pequeñas mutaciones para una mejor adaptación, lo que provoca que poblaciones de regiones geográficas y climáticas diferentes presenten cambios a nivel genético.

Ahora bien, para que un rasgo sea sometido a la *selección positiva*, debe contar con dos características básicas: primero, el rasgo debe elevar las probabilidades de adaptación, supervivencia y reproducción; y, segundo, el rasgo debe ser heredable (Schaffner & Sabeti, 2008). A largo plazo, el efecto de la selección positiva es el aumento de esos rasgos más favorables y la disminución, incluso, la eliminación de los más desfavorables, por ejemplo, de los alelos o genotipos que representan una desventaja. Por ello, la presencia de ciertas enfermedades que han mantenido su frecuencia en las poblaciones puede deberse, en realidad, a una ventaja evolutiva que a simple vista parezca lo contrario. Paradójicamente, los alelos asociados a los trastornos psiquiátricos, que desde cierta lógica se piense que debieron haber sido eliminados por estabilización en vista de que son una desventaja, pueden haber sido sometidos a la selección positiva, por lo que no sólo se han mantenido, sino que incluso se han elevado en todas las poblaciones humanas (Amato *et al.*, 2010; Crespi *et al.*, 2007; Ding *et al.*, 2002; Lo *et al.*, 2007; Ogawa y Vallender, 2014; Wang *et al.*, 2002; Xu *et al.*, 2015).

En este escenario, la esquizofrenia podría replantearse como un fenómeno de incompatibilidad ambiental, es decir, no tanto una enfermedad sino una respuesta fuera de contexto. El ambiente cambia y la especie (aleatoriamente o no) se adapta mediante esas modificaciones psicofisiológicas, incluyendo los cambios en expresiones conductuales y cognitivas. O bien puede tratarse de situaciones de expresión genética vista desde la epigenética donde dos genotipos idénticos tienen diferentes expresiones fenotípicas debido al ambiente donde se desarrollan, generando que características que se creían disfuncionales para un ambiente en otro puedan presentar una ventaja.

Convergencia evolutiva y hábitat

Para entender mejor el proceso adaptativo aquí propuesto en las particularidades del *Homo sapiens sapiens*, sin la necesidad de acudir a demasiados textos especializados en el tema, baste reconocer que las adaptaciones humanas aparentemente más básicas como el bipedismo, la pérdida de pelo, la termogénesis y el control del fuego, que surgieron de la interacción con el medioambiente, **podría constituir un importante punto de partida para el diseño de un ambiente más compatible con la realidad evolutiva humana**, así como una fuente de nuevas posibilidades explicativas para la enorme flexibilidad conductual de las especies que, como los humanos, han hecho frente a las amenazas ambientales mediante diversas estrategias evolutivas, entre las cuales destaca la flexibilidad creativa, que parece estar inevitablemente unida a la predisposición a los trastornos psiquiátricos.

Lo dicho se debe a que, particularmente en nuestra especie, dicha predisposición no se presenta con la misma frecuencia que en el resto de los primates (Xu *et al.*, 2015), lo que sugiere que sus orígenes coinciden con el surgimiento del *Homo sapiens* (Brüne, 2004; Horrobin, 1998) e, incluso, que ésta podría ser el costo de la extraordinaria plasticidad cognitiva humana (Barry & Mattick, 2012; Crespi *et al.*, 2007; Crow, 1996, 1997; Ebstein *et al.*, 1996; Kuttner *et al.*, 1967; Nettle, 2001). Es decir, que el fenómeno evolutivo que permitió el desarrollo cognitivo para modificar el ambiente, descubrir relaciones entre las semillas y las plantas comestibles, los cam-

bios cíclicos en la disposición de esos alimentos con periodos que después se llamarían estaciones del año, entre otros tantos ejemplos —es decir, pensamiento analítico y más aún divergente o creativo—, pudo ser el mismo que provoque en algunos casos una exacerbación al grado de anular en el individuo la adaptación funcional, al punto de encontrar relaciones donde existen, detectar estímulos sin existencia física que el resto de la especie no detecta (alucinaciones), o bien no detectar otros que los demás sí (no sentir frío o dolor).

Por supuesto, los cuadros psiquiátricos no son exclusivos de los *Homo sapiens sapiens* (Birkett & Newton-Fisher, 2011; Ogawa & Vallender, 2014), sino una característica común en situaciones de cautiverio entre las especies animales que, como la humana, han debido hacer frente a la enorme diversidad ambiental mediante grandes adaptaciones al medio durante su historia evolutiva reciente y que, como nuestra especie durante algún tiempo, en la mayor parte de su historia han vivido como especies migratorias, lo que les ha permitido ocupar amplias extensiones territoriales. En otras palabras, las respuestas del origen y el propósito evolutivo de algunos trastornos psiquiátricos podrían encontrarse también en otras especies, muy diferentes en estructura a los humanos, pero muy similares en cuanto a su flexibilidad conductual y, por sus particularidades, ser una consecuencia del cambio en el hábitat.

De ser así, sería un problema de hábitat no exclusivamente humano, sino una entre otras características compartidas por las especies que han debido hacer frente a demandas ambientales similares, es decir, ser parte de una convergencia evolutiva¹ cuyo objetivo es no tanto el dominio de un solo ambiente físico ni de la plasticidad cognitiva en particular, sino el dominio de la flexibilidad integral para enfrentar la diversidad ambiental, lo que exige que su estudio se extienda a un espectro ecológico más amplio. Lo hasta ahora sabido indica que cetáceos y pinnípedos² parecen compartir estrate-

¹ La convergencia es un término utilizado para explicar por qué, independientemente de los antecedentes evolutivos, todos los animales marinos (sin importar si son mamíferos, peces o aves) tienden al desarrollo de aletas; todos los que vuelan, al desarrollo de alas (siendo mamíferos, aves e, incluso, reptiles) y todos los terrestres, al desarrollo de patas.

² Entre los cetáceos se ubican a ballenas, narvales, rorcuales y belugas, entre otros, y los pinnípedos incluyen a lobos marinos, focas y morsas, entre otras especies actuales o ya extintas.

gias adaptativas con nosotros, cuyo origen es la alta variabilidad en su hábitat, como la migración estacional, adaptaciones morfológicas, relación entre grasa y tamaño cerebral, sensibilidad ambiental, interdependencia socio-hormonal, autoconciencia, plasticidad ante la incompatibilidad ambiental e, incluso, hay evidencia de que se comparte una selección positiva de los alelos en los genes asociados a los trastornos psiquiátricos.

Migración estacional

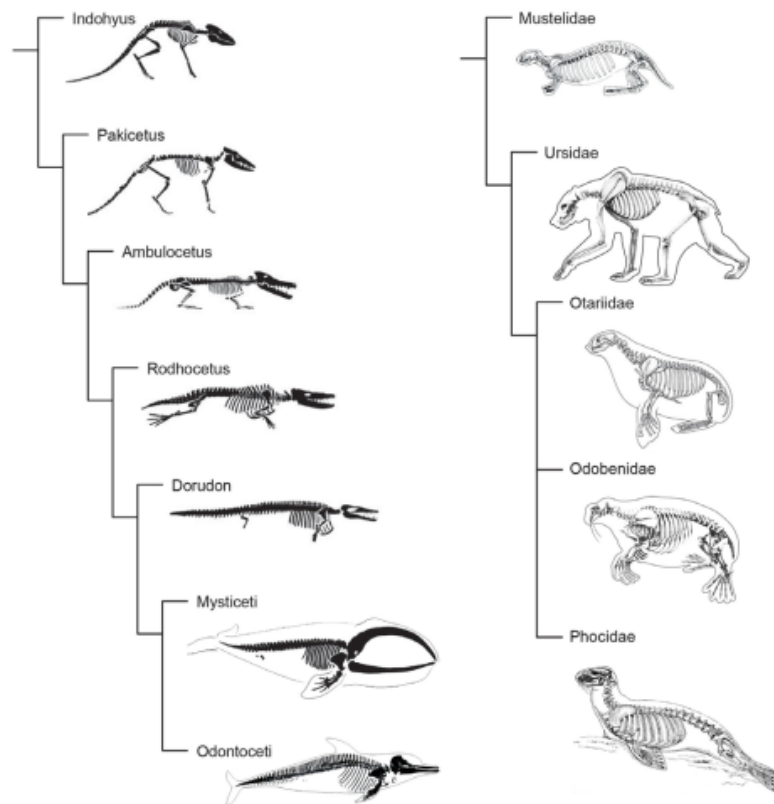
En lo que se refiere a migración, los *Homo sapiens* son los primates con la conducta constructiva más reciente, pues si bien nuestros ancestros compartían la capacidad de los homínidos actuales (gorilas, chimpancés, bonobos y orangutanes) para construir nidos en los árboles (Pi *et al.*, 1997) parecen haberla abandonado desde el momento en el que las especies se separaron hace más de 5 millones de años. Únicamente durante el último 1.5% de la historia de la humanidad se han construido y habitado casas, por lo que las pistas de la interacción entre los humanos y su hábitat físico no debe necesariamente buscarse en la historia humana, sino en otras especies, particularmente en los mamíferos migrantes, entre los cuales el sedentarismo permanente (contrario a la conducta normal de la especie) parece favorecer la expresión de los trastornos psiquiátricos, como se ha observado en otros primates y cetáceos (Birkett & Newton-Fisher, 2011; Rose *et al.*, 2009;).

Adaptaciones morfológicas

Las adaptaciones morfológicas de estos animales elevan la eficiencia locomotriz a un terreno muy diferente al de sus ancestros: en los humanos es la capacidad para erguirse y correr (Bortz, 1984; Carrier, 1984; Lieberman *et al.*, 2006; Wheeler, 1992); y en cetáceos y focas son las aletas para los ambientes acuáticos, diferentes al de sus ancestros terrestres.

Mientras que los delfines descienden de un mamífero artiodáctilo en común con hipopótamos, cerdos y jirafas (Gingerich & Russell, 1981; Thewissen *et al.*, 2007), las focas tienen un ancestro en común con osos,

Figura 1. Formas transicionales en la evolución de cetáceos y focas modernos



Nota: Elaborado a partir de "Marine manimals" por A. Berta, J. L. Sumich & K. M. Kovans, 2015, A. P.; "Walking whit Whales" por C. Muizon, 2001, *Nature*, 43(0857), 259-260; "L'origine et l'histoire évolutive des cétacés" por C. Muizon, 2009, *Nature*, 8(2-3), 295-309.

mapaches y pandas. ¹ La divergencia evolutiva de los delfines comenzó hace 60 millones de años y la de las focas hace 50 (Hammond *et al.*, 2012), en contraste con la de los humanos, que inició hace no más de seis.

Relación entre grasa y tamaño cerebral

Ahora bien, en lo que respecta a la ¹ relación entre grasa y tamaño cerebral, en la mayor parte de las especies existe una relación inversa entre la capacidad para almacenar grasa y el tamaño cerebral, pero estas ¹ dos estrategias pueden combinarse si el almacenamiento no obstaculiza la eficiencia del

aparato locomotor (Navarrete *et al.*, 2011). Esto ocurre precisamente en cetáceos, focas y humanos (Isler, 2011), lo que representa una gran ventaja para los homeotermos, cuyos cerebros tienen su funcionamiento óptimo dentro de un rango térmico muy limitado (~ 37 °C, Morrison *et al.*, 2008), lo cual exige sostener sistemas termorreguladores complejos para generar calor (por termogénesis tiritante y no tiritante: postprandial, ATP y BAT), perder calor (por sudoración y vasodilatación) y aislar (por pelaje y grasa), e implementar adaptaciones estructurales (como la pérdida del pelo en los humanos) y etológicas (como la migración estacional en los tres grupos) que, en conjunto, exigen el acceso a una elevada reserva energética. Esta reserva se favoreció en cetáceos y pinnípedos por la selección positiva del gen *leptin* (Yu *et al.*, 2011) y en humanos por la síntesis nutritiva asociada al control del fuego (Wrangham *et al.*, 1999), que permitió el mantenimiento del demandante tejido cerebral (Aiello & Wheeler, 1995) y el crecimiento de la densidad neuronal en muy poco tiempo (Herculano-Houzel, 2012). Por ello, tanto el crecimiento cerebral como la capacidad para almacenar grasa corresponderían a la misma estrategia de supervivencia (Potts, 2011) que responde a la alta variabilidad de los ambientes en los cuales se desarrollaron los tres grupos, debido a que los ambientes más variables no garantizan la disponibilidad constante al alimento, lo que exige la administración energética que permita el acceso a respuestas más eficaces para hacer frente a las inclemencias.

Sensibilidad ambiental

Además, la capacidad para acumular grasa de las focas, delfines y humanos les ha permitido flexibilizar su aprendizaje incluso en los momentos en los cuales no tienen hambre, lo cual eleva su capacidad de interacción ambiental. Por ello delfines, focas, orcas y humanos son capaces de aprender por condicionamiento operante con un régimen de privación más flexible que otros mamíferos, lo que explica tanto la preferencia de estas especies para su uso en espectáculos de entretenimiento como la tendencia humana a la obesidad.

Y si bien las hipótesis evolutivas que explican el surgimiento de las funciones cognitivas humanas coinciden en atribuir la complejidad cognitiva

al tamaño cerebral (Dunbar, 1998; Potts, 1998a, 1998b), el cerebro de nuestra especie, aunque es notable, no muestra tendencia de crecimiento diferente al del resto de los primates (Herculano-Houzel, 2009; Vallender *et al.*, 2008). Por ello, la explicación del surgimiento de las funciones cognitivas humanas es imposible sin la comprensión de los mecanismos de administración energética (Isler & Van Schaik, 2006; Previc, 1999) y la implementación de los mismos productos de la innovación, como el uso del fuego (Wrangham *et al.*, 1999), la vestimenta y el diseño del hábitat (Naya *et al.*, 2016); que, en suma, permitieron sostener un cerebro muy demandante, cuyo origen se encuentra, precisamente, en la plasticidad cognitiva. Por lo tanto, esta plasticidad debió preceder al proceso de encefalización, como lo sugiere el crecimiento de la densidad neuronal que, si bien se duplicó entre *Homo australopithecus* y *Homo erectus* (de aprox. 31 mil millones a 62 mil millones de neuronas), el proceso tardó alrededor de 4 millones de años, mientras que el crecimiento entre *Homo erectus* y *Homo sapiens* (hasta 90 mil millones) se realizó en sólo 200 mil años a partir del uso del fuego (Herculano-Houzel & Kaas, 2011; Herculano-Houzel, 2012), que es un periodo sorprendentemente corto a escala evolutiva. Por ello, si bien el crecimiento cerebral es importante, no puede explicar por sí solo la innovación, pues ésta parece ser en sí el origen de la encefalización, como lo sugiere el estudio de una nueva especie del género *Homo* descubierta en 2003 en Indonesia, el *Homo floresiensis* (Brown *et al.*, 2004), extinto hace sólo 50 mil años (Sutikna *et al.*, 2016).

Su estudio ha demostrado que, a pesar de haber tenido una capacidad craneal similar al *australopithecus* (~400 cm³, Falk *et al.*, 2009), expresaba procesos cognitivos tan complejos como el *Homo sapiens* (Brumm *et al.*, 2006, 2016), lo que demuestra que la complejidad cognitiva en los homínidos se debe más a la organización neurológica que al tamaño de la masa cerebral per se (Falk *et al.*, 2005).

De hecho, la evidencia indica una relación inversamente proporcional entre tamaño cerebral y tasa de población (Isler & Van Schaik, 2009a, 2009b), por lo que las especies tienen un límite de crecimiento debido al riesgo de extinción que representa la incapacidad para obtener los recursos necesarios para sostener cerebros tan demandantes, lo cual debió exigir en los humanos la implementación de otras formas para elevar la eficiencia cognitiva,

independientemente del tamaño cerebral, como la sensibilidad ambiental (Shumay *et al.*, 2010). Esto explica por qué las diferencias sustanciales en el tamaño del cerebro entre las poblaciones y los sexos no interfieren en la capacidad cognitiva, pero los factores relacionados a la estimulación ambiental, como los asociados a la pobreza y al aislamiento, sí.

Interdependencia “sociohormonal”

Si bien las capacidades de comunicación de cetáceos y *Homo sapiens sapiens* son notables, podrían ser parte de una estrategia mucho más amplia, cuyo objetivo es elevar las posibilidades de supervivencia en los ambientes más adversos gracias a la estructura social, como lo parece sugerir otra característica compartida únicamente entre humanos y cetáceos (*Orcinus orca* y *Globicephala macrorhynchus*), pero ausente en el resto de los mamíferos (Hawkes *et al.*, 1998): la menopausia, cuyo objetivo es elevar las posibilidades de supervivencia de las crías por la reducción de la competencia (Croft *et al.*, 2017). Esto también respaldaría el replanteamiento de la posibilidad de la depresión como una adaptación evolutiva (Andrews & Thomson, 2009; Nesse, 2000) y la ampliaría a un sistema de lectura ambiental y administración de recursos energéticos en momentos de riesgo por escasez, como el invierno, las primeras etapas de la maternidad o la exclusión del grupo. Esto explicaría los síntomas de la depresión, como la anhedonia (para reducir la tasa reproductiva) y el decremento energético (para disminuir el consumo de recursos), así como la mayor susceptibilidad de las poblaciones portadoras del código genético neanderthal (Simonti *et al.*, 2016) desarrollado en territorios donde la lectura ambiental asociada al frío y a la escasez era más importante que para las especies y poblaciones que evolucionaron en climas con mayor posibilidad de acceso a los recursos.³

³ Debido a los objetivos de este texto en particular, no será ampliada en este momento la discusión sobre la depresión como fenómeno de estudio, baste con señalar las implicaciones a diversos procesos ahora conceptualizados como enfermedades de la mente/sistema nervioso.

Selección positiva de los genes asociados a los trastornos psiquiátricos

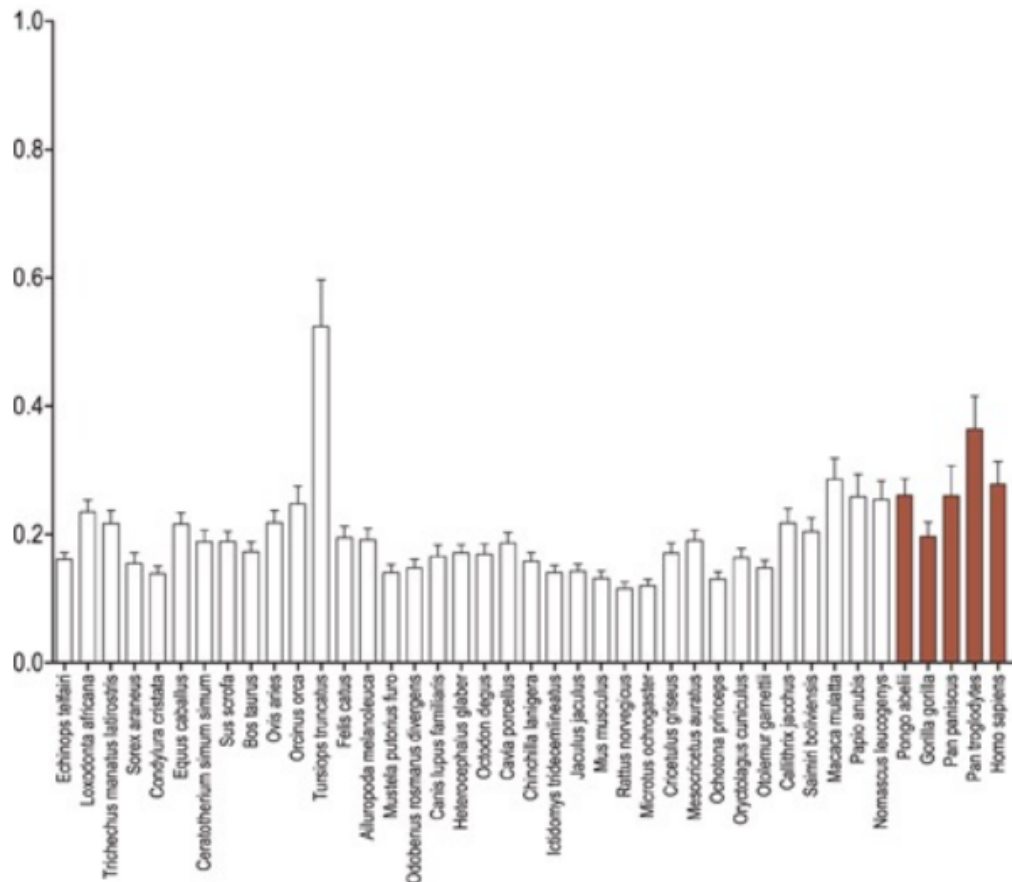
Si se continúa desde esta perspectiva, la selección positiva de los genes —o al menos de ciertos alelos de estos— asociados a las entidades psíquicas nosológicas (trastornos) podría explicar cómo nuestra especie, con un acervo genético tan limitado (Lander *et al.*, 2001) se adapta bien a los entornos estables en el corto plazo, pero podría ser incapaz para responder a cambios ambientales más abruptos (Masel, 2005). Para ello, cuenta con mecanismos genéticos para elevar su desempeño, dentro de los cuales, el más eficaz es la combinación del acervo disponible (Verstrepén *et al.*, 2005), para lo que es necesaria su conservación y enriquecimiento a lo largo de las generaciones mediante la selección positiva, como lo demuestra la evidencia de su alto grado de conservación. Incluso la evidencia de selección de los alelos relacionados a la esquizofrenia en los delfines tiene valores mucho más altos que en los humanos. Entre los primates, los valores más elevados se encuentran en el chimpancé (*Pan troglodytes*) (Ogawa & Vallender, 2014) en los cuales también existe una alta susceptibilidad ambiental (Lea *et al.*, 2016) e interdependencia social de la administración hormonal (Sapolsky & Share, 2004), lo que ayuda a confirmar la importancia de los trastornos psiquiátricos para el grupo.

Autoconciencia

Paralelamente, la correlación entre la eficiencia térmica de los homeotermos y la capacidad cognitiva, también podría estar relacionada con el surgimiento de la conciencia, pues la termorregulación, además de estar estrechamente vinculada con la administración dopaminérgica, coincide con la expresión de características que sugieren su presencia: como la emoción, el placer sensorial y la capacidad de juego (Cabanac *et al.*, 2009), que se encuentran en homeotermos pero no en ectotermos.

En particular la capacidad de juego, que si bien se observa en una amplia variedad de mamíferos terrestres, parece de especial importancia en focas

Figura 2. Promedio de dN/dS a través de los taxones de los genes asociados con los recursos genéticos de la esquizofrenia



Nota: El chimpancé (*Pan troglodytes*), el mono resus (*Macaca mulatta*) y, sobre todo, el delfín nariz de botella (*Tursiops truncatus*) tienen niveles más elevados de conservación genética vinculada a la esquizofrenia que el ser humano. Recuperada de "Evolutionary conservation in genes underlying human psychiatric disorders" por L. M. Ogawa & E. J. Vellender, 2014, *Frontiers in Human Neuroscience*, 8(283), p. 5 (<http://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00283>)

(Wilson, 1974), delfines (Janik, 2015), ballenas jorobadas (Pitman *et al.*, 2016), orcas (Gaydos *et al.*, 2005) e, incluso, en aves (particularmente en cuervos, Diamon, 2003), lo que sugiere que las capacidades cognitivas más flexibles sólo son posibles en los animales que cuentan con los sistemas de termorregulación necesarios para hacer frente a las amenazas ambientales relacionadas con el clima; es decir, que la conciencia sólo es posible en las especies que cuentan con la capacidad para prosperar en diferentes tipos de hábitat.

De hecho, la autoconciencia parece ser precisamente la base sobre la cual se construye la comunicación característica de cetáceos y humanos,

la cual ha permitido el desarrollo de sistemas de organización más eficaces conforme se suceden las generaciones, para dar paso a complejas estructuras sociales más flexibles, en contraste con las organizaciones más eficaces pero inflexibles de los insectos, es decir, que el objetivo de esas variaciones que solamente se expresan como disfuncionales en un porcentaje reducido de individuos, favorece la plasticidad cerebral en la especie en general. Debido a que el código genético de todos los humanos está enriquecido con los alelos relacionados con los trastornos psiquiátricos, pero solo un pequeño (aunque significativo) porcentaje de la población total los expresa, la forma en la cual se manifiestan sólo puede ser explicada a partir de un proceso de “activación” que, en vista de que el origen de la plasticidad es ambiental, no puede ser más que del mismo tipo, es decir, señales ambientales que indiquen un profundo cambio en el medioambiente y que representen una amenaza para la supervivencia del individuo, y, por extensión, del grupo, como la disponibilidad solar, cambios crónicos en la temperatura ambiente u otras señales de amenaza ambiental relevantes para la evolución humana, ante cuya presencia se activaría el acceso a los alelos asociados a los trastornos y cuyos resultados, a la distancia, podrían corresponder a los mayores logros de la innovación humana.

Considerando entonces que el término plasticidad incluye elementos del comportamiento creativo como la exploración, la innovación y el aprendizaje (Grove, 2014), la explicación de cómo la dinámica ambiental influye en la plasticidad debería contribuir tanto a esclarecer la influencia del medioambiente en la combinación genética como su resultado en fenotipos específicos que contribuyan en la emisión de respuestas innovadoras. Y si bien ningún organismo puede estar adaptado a las condiciones futuras, la versatilidad de adaptación se podría activar gracias a la “memoria” evolutiva generada por el contacto con condiciones ambientales similares a las registradas en el acervo genético (Potts, 1998b).

Dicha activación dependería de mecanismos capaces de procesar la información ambiental, calcular la contingencia temporal y desencadenar las respuestas de innovación. Esto solo es posible en el individuo utilizando un pronóstico del tiempo (a partir de los sistemas de percepción ambiental) capaz de modificar la expresión genética y cuya posibilidad se encuentra cada vez más documentada en la epigenética, que es el estudio de la modi-

ficación en la expresión genética activada por factores ambientales sin estar asociada a cambios en la secuencia del ADN, sino a la inhibición y activación de alelos preexistentes en dichos genes que dan paso a nuevas combinaciones.

Actualmente, la evidencia de la capacidad de los estímulos ambientales para modificar la expresión genética en la plasticidad en especies vegetales y animales va en ascenso (Michaud *et al.*, 1994; Norouzitallab *et al.*, 2014; Rutherford & Lindquist, 1998). En humanos, cada vez existe más evidencia de que la expresión de los sistemas biológicos no responde a un inflexible dictado genético, ni es una respuesta al medioambiente individual, sino que tiene su origen en señales hormonales y nutritivas de ambientes anteriores, experimentados por los ancestros más cercanos, especialmente por la madre (Kuzawa & Bragg, 2012).

A este fenómeno se le ha llamado la hipótesis del *fenotipo ahorrador* (Barker y Osmond, 1987), que parte de la observación de que ciertas enfermedades crónicas, como la diabetes y las enfermedades coronarias, tenían su origen en las condiciones ambientales a las cuales fueron expuestas las madres, desencadenando una modificación de la expresión genética que representaba una mayor posibilidad de supervivencia en ese ambiente hostil, pero que, en un cambio ambiental más tardío, podría representar una desventaja, que se expresaba como enfermedad crónico-degenerativa.

Aunque actualmente existen varios modelos para explicar el fenotipo ahorrador a partir de la plasticidad en el desarrollo, el más sólido es el modelo de *respuesta adaptativa predictiva* (Bateson *et al.*, 2014), según el cual, los organismos en desarrollo responden a las señales de la calidad del medioambiente para elevar sus posibilidades de éxito, mediante el despliegue de una serie de vías alternativas de acuerdo con las señales experimentadas durante su desarrollo temprano (como sucede con el color o el grosor del pelaje de los ratones de campo, que reflejan las señales de estacionalidad, o el caso del sexo de las tortugas marinas por la temperatura de la arena del nido), lo que interpreta como una predicción del clima en el que deberán desarrollarse. Particularmente en los mamíferos, el pronóstico es generalmente provisto por la madre (Gluckman & Hanson, 2004a) quien constituye la mejor fuente de información ambiental para preparar al embrión para el clima al cual se deberá de enfrentar (Gluckman *et al.*, 2005). Ahora bien, el éxito de esta estrategia evolutiva depende de la precisión de la predicción

(Wells, 2007); cuando el entorno previsto y el real coinciden, se elevan las probabilidades de la descendencia para prosperar y reproducirse, pero cuando la predicción es errónea, el organismo puede nacer con características inapropiadas, elevando el riesgo de depredación o enfermedad (Gluckman *et al.*, 2005).

Estos errores de predicción pueden surgir, ya sea porque el entorno donde nació la cría ha cambiado o porque el embrión ha recibido información falsa sobre la cual generar su predicción, como podría estar ocurriendo con la leche materna artificial, la iluminación artificial permanente y con la misma intensidad, la exposición a temperaturas reguladas y constantes del ambiente construido, la exposición a sustancias tóxicas o eventos estresores que deberían interpretarse biológicamente como un peligro al que se debe hacer frente o del cual se debe escapar, pero que en los hechos resulta ineludible, como la violencia intrafamiliar ante la que un infante no puede hacer mayor afrontamiento conductual.

Esta tendencia a la desventaja se ha observado experimentalmente en otras especies (Masel, 2005; Masel & Trotter, 2010) y se debe a que los ambientes estables favorecen la especialización, mientras que el acceso a un repertorio de respuestas más amplio resulta favorable en los ambientes novedosos, pero errático en los más estables. Esta es la razón por la cual los individuos que desarrollan adaptaciones específicas a un medioambiente pueden estar en riesgo al ser expuestas a uno diferente (Gluckman & Hanson, 2004b; Gluckman *et al.*, 2005), particularmente en los periodos más tempranos de vida y si han desarrollado estrategias ante señales ambientales falsas.

La respuesta a por qué ciertos individuos presentan esquizofrenia y otros no, se puede encontrar en la divergencia conductual a la que la plasticidad cognitiva da acceso, que podría representar mayores posibilidades de supervivencia para los familiares e, incluso, para toda la especie en un grupo históricamente tan reducido como el humano, para replicar el código genético en común (Hamilton, 1964a, 1964b). En otras palabras, el individuo puede "sacrificarse" para aportar una ventaja al grupo por *selección de parentesco* siempre y cuando cumpla con la *regla de Hamilton*, que explica cómo, evolutivamente, el altruismo en favor del grupo, sobre el beneficio individual, es posible cuando el beneficio es menor al sacrificio.

Las ventajas de los trastornos en la historia evolutiva humana

Ahora bien, si se considera específicamente a nuestra especie, estas adaptaciones o respuestas de plasticidad fenotípica son particularmente sensibles a los cambios en el ambiente en lo que se refiere a plasticidad cerebral en general (Barry & Mattick, 2012) y, en particular, con la integración de los sistemas endocrinos, la comunicación neuronal (Shumay *et al.*, 2010) y el comportamiento (Badyaev, 2005). La alta versatilidad de los homeotermos, en general, se debe a que los organismos que sobreviven a ambientes más fluctuantes tienden a desarrollar mayores niveles de plasticidad en sus repertorios conductuales y están en mejores condiciones para hacer frente a posteriores fluctuaciones más graves (Potts, 1996); por ello, el frecuente contacto con ambientes térmicamente novedosos contribuyó a elevar la complejidad cerebral a través de la selección de las capacidades innovadoras (Grove, 2012).

En este sentido, hoy en día vemos que en las regiones cerca del Ecuador, que son climáticamente más estables, es donde se concentran muchas regiones con carencias económicas, mientras que los polos de desarrollo tecnológico están en zonas más hostiles y menos biodiversas, pudiendo ser esta una de las confirmaciones de que el ser humano ha generado diferencias cognitivas gracias a la necesidad de adaptarse y desarrollar su hábitat de mejor manera.

De tal forma que algunos de los que llamamos ahora trastornos psiquiátricos podrían ser la mejor representación del resultado de esa plasticidad, siendo en realidad una ventaja evolutiva para la especie, debido a que los alelos relacionados con ellos (como todos los seleccionados bajo la presión de la variabilidad climática) mejoran la respuesta a los cambios ambientales, favorecen la capacidad de procesamiento de información compleja y elevan la versatilidad adaptativa por el acceso a una mayor complejidad de respuesta (Potts, 1998b; Vygotsky, 2011).

Aportaciones relativamente recientes en fisiología (Aiello & Wheeler, 1995; Carrier, 1984; Wrangham *et al.*, 1999) y los avances en las técnicas de reconstrucción climática (Berger, 1978; Lisiecki & Raymo, 2005; Petit *et al.*, 1999) han ayudado a comprender mejor el impacto de los cambios climáti-

cos en la historia evolutiva humana. Tal es el caso que la idea de un ambiente casi estático e idéntico a la actual sabana no sería el común en nuestra historia, sino un escenario dinámico, complejo y dependiente de ciclos orbitales a gran escala.

Los efectos de tantos cambios en el ambiente y el clima, originados en el movimiento de la Tierra a lo largo de millones de años, pudieron dar origen a que los primeros homínidos no pudieran estar seguros de que los recursos que necesitaban estarían disponibles (como agua o alimento). Esto pudo derivar en adaptaciones estructurales más favorables que, si bien no han sido tan drásticas en el exterior como en los cetáceos o focas, si pudieron ser de alto impacto en su capacidad de interactuar con el entorno y a la larga, dar paso al género *Homo*.

Plasticidad e incompatibilidad ambiental

1 Incluso en los últimos 400 mil años, los logros de innovación humana parecen coincidir con los periodos de mayor oscilación, particularmente en la radiación solar, lo que confirma la correlación entre innovación y variabilidad climática. Fue precisamente gracias a la presión ejercida por esa alta variabilidad, que la especie humana desarrolló tanto la forma y el funcionamiento corporal que lo caracteriza, como su enorme flexibilidad cognitiva (Hetherington & Reid, 2010; Kingston, 2004; Kingston *et al.*, 2007; Potts, 1998a, 1998b).

Para centrar la información antes mencionada en el nivel clínico, se puede sintetizar el argumento en que la interacción entre demanda climática y plasticidad podría explicar por qué los pacientes con esquizofrenia presentan respuestas térmicas cualitativamente diferentes (Horvath *et al.*, 2015), por qué la clorpromazina (el primer antipsicótico en 1952) provoca hipotermia (Van Marum *et al.*, 2007) e, incluso, explicar la relación entre los cuadros febriles de la influenza materna con el alza en el nacimiento de individuos que más tarde desarrollarán esquizofrenia (Torrey *et al.*, 1977; Watson *et al.*, 1999), como lo confirma la capacidad de los ambientes térmicos elevados y estables para incrementar la expresión de genes relacionados a la esquizofrenia.

Hay estudios, por ejemplo, en los que a partir de células madre pluri-potentes inducidas (iPSCs) se ha demostrado que la exposición moderada pero estable a una temperatura ambiente de solo 39 °C por un periodo de 24 horas activa genes del sistema GABA, así como receptores de serotonina y dopamina, asociados a un amplio espectro de la esquizofrenia (Lin *et al.*, 2014).

De la misma forma, es viable argumentar que la capacidad de la iluminación para desencadenar la plasticidad cognitiva radique en que la disponibilidad solar constituye un marcador de otros factores ambientales, como la disponibilidad de alimento y la seguridad del medioambiente (Kalbitzer *et al.*, 2013), por lo que, tanto los antidepresivos como la modificación de los ciclos naturales de iluminación simularían una mayor disponibilidad solar, interpretada como el tipo de amenaza que ha desencadenado tanto los eventos moleculares asociados a los trastornos psiquiátricos como los mayores saltos en innovación humana.

Estas posibilidades, así como otras que seguramente se definirán en el futuro en relación con la interacción con señales que transmitan las amenazas ambientales a las que deberán hacer frente el individuo y el grupo, como el repentino cambio de hábitat (Kinney *et al.*, 2009; Magnusson *et al.*, 2012), el estrés por contacto con catástrofes naturales (Kinney *et al.*, 2008; Malaspina *et al.*, 2008;), las características del grupo (como la edad de los padres, Crow, 2000; Gratten *et al.*, 2014; McGrath *et al.*, 2014) o el enriquecimiento genético por el intercambio entre diferentes especies del género *Homo* (McCoy *et al.*, 2017; Simonti *et al.*, 2016) ayudarán a explicar cómo diversos factores ambientales pueden dar paso a la expresión del mismo fenotipo y porqué son parte de una compleja respuesta evolutiva. Dicho marco explicativo también podría ayudar a comprender fenómenos aún no explicados del todo, como la tendencia estacional hacia el invierno de los nacimientos en la esquizofrenia (Huntington, 1938; McGrath & Welham, 1999; Torrey *et al.*, 1977;).

Sugerir que la mayor parte de las respuestas consideradas característicamente humanas (como la inventiva y la creatividad) podrían deberse a estrategias cuyo objetivo es favorecer la supervivencia del grupo, representa un gran reto para las ciencias en su totalidad, pues no sólo exige la reconceptualización de la esquizofrenia (entre otros trastornos psiquiátricos), de

su prevención y tratamiento, ¹ sino también de lo que hasta ahora creemos saber respecto a las formas de organización, competencia y cooperación en las sociedades humanas.

También obliga a replantear ¹ la importancia del diseño de los ambientes artificiales a partir de las necesidades intrínsecamente humanas, sus orígenes, su relación con las características del medioambiente inmediato y sus posibilidades en un futuro cercano, especialmente en un momento en el que la ¹ exposición en ambientes tan alejados como las profundidades del mar, de los polos y de la galaxia, parecen más cercanos, lo que exige el reconocimiento de ¹ las características propiamente humanas y del ambiente en el que nacieron.

Negar la íntima correlación que existe entre demanda ambiental y expresión humana podría tener un alto costo para el futuro de la especie, su calidad de vida, supervivencia y posibilidades de expansión.

Conclusiones

Es necesario reevaluar ¹ la forma en que entendemos los trastornos neuropsicológicos, particularmente la esquizofrenia, ya que podría haber sido una adaptación evolutiva beneficiosa en respuesta a desafíos ambientales específicos enfrentados por ancestros humanos. Y dado el caso, reconsiderar el estudio epigenético de la misma. Es posible que ciertos alelos asociados con la esquizofrenia fueran seleccionados positivamente para mejorar la supervivencia y el éxito reproductivo bajo condiciones ambientales cambiantes. De tal forma, que deberíamos preocuparnos por el actual intento de aumentar el confort humano y la falta de variación climática en hábitats artificiales, como sucede en las grandes urbes. Este enfoque destaca la importancia de analizar más ampliamente la interacción entre genética y medioambiente para comprender mejor los trastornos neuropsicológicos, ofreciendo nuevas perspectivas sobre la evolución de la cognición humana y la diversidad fenotípica.

Bibliografía

- Aiello, L. C., & Wheeler, P. (1995). The expensive-tissue hypothesis the brain and the digestive evolution. *Current Anthropology*, 36(2), 199-221.
- Amato, R., Pinelli, M., Monticelli, A., Miele, G., & Cocozza, S. (2010). Schizophrenia and vitamin D related genes could have been subject to latitude-driven adaptation. *BMC Evolutionary Biology*, 10(351). <https://doi.org/10.1186/1471-2148-10-351>
- Andrews, P. W., & Thomson, J. A., Jr. (2009). The bright side of being blue: Depression as an adaptation for analyzing complex problems. *Psychological Review*, 116(3), 620-654. <https://doi.org/10.1037/a0016242>
- Badyaev, A. V. (2005). Stress-induced variation in evolution: from behavioural plasticity to genetic assimilation. *Proceedings. Biological Sciences/The Royal Society*, 272(1566), 877-886.
- Barker, D. J., & Osmond, C. (1987). Death rates from stroke in England and Wales predicted from past maternal mortality. *British Medical Journal*, 295(6590), 83-86. <https://doi.org/10.1136/bmj.295.6590.83>
- Barry, G., & Mattick, J. S. (2012). The role of regulatory RNA in cognitive evolution. *Trends in Cognitive Sciences*, 16(10), 497-503. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2012.08.007>
- Bateson, P., Gluckman, P., & Hanson, M. (2014). The biology of developmental plasticity and the Predictive Adaptive Response hypothesis. *The Journal of Physiology*, 592(11), 2357-2368. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2014.271460>
- Berger, A. L. (1978). Long-term variations of daily insolation and quaternary climatic changes. *Journal of the Atmospheric Sciences*, 35(12), 2362-2367.
- Bersaglieri, T., Sabeti, P. C., Patterson, N., Vanderploeg, T., Schaffner, S. F., Drake, J. A., Rhodes, M., Reich, D. E., & Hirschhorn, J. N. (2004). Genetic signatures of strong recent positive selection at the lactase gene. *American Journal of Human Genetics*, 74(6), 1111-1120. <https://doi.org/10.1086/421051>
- Berta, A., Sumich, J. L., & Kovacs, K. M. (2015). *Marine mammals*. AP.
- Birkett, L. P., & Newton-Fisher, N. E. (2011). How abnormal is the behaviour of captive, zoo-living chimpanzees?. *PloS One*, 6(6), e20101. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0020101>
- Bleuler, E. (1908). Die prognose der dementia praecox (schizophreniegruppe). *Allgemeine Zeitschrift Für Psychiatrie Und Psychisch-Gerichtliche Medizin*, 31, 436-480.
- Bortz, W. M. II. (1984). The disuse syndrome. *The Western Journal of Medicine*, 141(5), 691-694.
- Brown, P., Sutikna, T., Morwood, M. J., Soejono, R. P., Jatmiko, Saptomo, E. W., & Due, R. A. (2004). A new small-bodied hominin from the late pleistocene of Flores, Indonesia. *Nature*, 431(7012), 1055-1061.
- Brumm, A., Aziz, F., van den Bergh, G. D., Morwood, M. J., Moore, M. W., Kurniawan, I., Hobbs, D. R., & Fullagar, R. (2006). Early stone technology on Flores and its implications for Homo floresiensis. *Nature*, 441(7093), 624-628. <http://doi.org/10.1038/nature04618>

- Brumm, A., Bergh, G. D. Van Den, Storey, M., Kurniawan, I., Brent, V., Setiyabudi, E., Grün, R., & Mark, W. (2016). Age and context of the oldest known hominin fossils from Flores. *Nature*, 534(7606), 249-253. <http://doi.org/10.1038/nature17663>
- Brüne, M. (2004). Schizophrenia-an evolutionary enigma?. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 28(1), 41-53. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2003.10.002>
- Cabanac, M., Cabanac, A. J., & Parent, A. (2009). The emergence of consciousness in phylogeny. *Behavioural Brain Research*, 198(2), 267-272. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2008.11.028>
- Carrier, D. R. (1984). The energetic paradox of human running and hominid evolution. *Current Anthropology*, 25(4), 483-495.
- Crespi, B., Summers, K., & Dorus, S. (2007). Adaptive evolution of genes underlying schizophrenia. *Proceedings. Biological Sciences*, 274(1627), 2801-2810. <https://doi.org/10.1098/rspb.2007.0876>
- Croft, D. P., Johnstone, R. A., Ellis, S., Nattrass, S., Franks, D. W., Brent, L. J., Mazzi, S., Balcomb, K. C., Ford, J. K., & Cant, M. A. (2017). Reproductive conflict and the evolution of menopause in killer whales. *Current Biology*, 27(2), 298-304. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2016.12.015>
- Crow, T. J. (1995a). Brain changes and negative symptoms in schizophrenia. *Psychopathology*, 28(1), 18-21. <https://doi.org/10.1159/000284895>
- . (1995b). Aetiology of schizophrenia: an evolutionary theory. *International Clinical Psychopharmacology*, 10(Sup. 3), 49-56.
- . (1996). Language and psychosis: Common evolutionary origins. *Endeavour*, 20(3), 105-109. [http://doi.org/10.1016/0160-9327\(96\)10023-5](http://doi.org/10.1016/0160-9327(96)10023-5)
- . (1997). Schizophrenia as failure of hemispheric dominance for language. *Trends in Neurosciences*, 20(8), 339-343. [https://doi.org/10.1016/s0166-2236\(97\)01071-0](https://doi.org/10.1016/s0166-2236(97)01071-0)
- . (2000). Schizophrenia as the price that homo sapiens pays for language: a resolution of the central paradox in the origin of the species. *Brain Research Reviews*, 31(2-3), 118-129. [https://doi.org/10.1016/s0165-0173\(99\)00029-6](https://doi.org/10.1016/s0165-0173(99)00029-6)
- Darwin, C. (2015). *Complete works of Charles Darwin*. East Sussex: Delphi Classics.
- De Muizon, C. (2001). Walking with whales. *Nature*, 413(6853), 259-260.
- . (2009). L'origine et l'histoire évolutive des cétacés. *Comptes Rendus Palevol*, 8(2-3), 295-309.
- Del Giudice, M., Angeleri, R., Brizio, A., & Elena, M. R. (2010). The evolution of autistic-like and schizotypal traits: a sexual selection hypothesis. *Frontiers in Psychology*, 1, 41. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2010.00041>
- Diamond, J., Bond, A. B., Diamond, J., & Bond, A. B. (2003). A comparative analysis of social play in birds. *Behaviour*, 140, 1091-1115.
- Ding, Y.-C., Chi, H.-C., Grady, D. L., Morishima, A., Kidd, J. R., Kidd, K. K., Flodman, P., Spence, M. A., Schuck, S., Swanson, S. M., Zhang, Y.-P., & Moyzis, R. K. (2002). Evidence of positive selection acting at the human dopamine receptor D4 gene locus. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 99(1), 309-314.
- Dobzhansky, T. (1970). *Genetics of the Evolutionary Process*. Columbia University Press.

- Dunbar, R. I. M. (1998). The social brain hypothesis. *Evolutionary Anthropology. Issues, News, and Reviews*, 6(5), 178-190.
- Ebstein, R. P., Novick, O., Umansky, R., Priel, B., Osher, Y., Blaine, D., Bennett, E. R., Nemanov, L., Katz, M., & Belmaker, R. H. (1996). Dopamine D4 receptor (D4DR) exon III polymorphism associated with the human personality trait of Novelty Seeking. *Nature Genetics*, 12(1), 78-80. <https://doi.org/10.1038/ng0196-78>
- Falk, D., Hildebolt, C., Smith, K., Morwood, M. J., Sutikna, T., Brown, P., Jatmiko, Saptomo, E. W., Brunnsden, B., & Prior, F. (2005). The brain of LB1, Homo floresiensis. *Science*, 308(5719), 242-245. <https://doi.org/10.1126/science.1109727>
- Fisher, R. A. (1958) *Genetical theory of natural selection*. Dover Publications Inc.
- Gaydos, J. K., Raverty, S., Baird, R. W., & Osborne, R. W. (2005). Suspected surplus killing of harbor seal pups (*Phoca vitulina*) by killer whales (*Orcinus orca*). *Northwestern Naturalist*, 86(3), 150-154.
- Gingerich, P. D., & Russell, D. E. (1981). *Pakicetus inachus*, a new archaeocete (Mammalia, Cetacea) from the early-middle Eocene Kuldana Formation of Kohat (Pakistan). *Contributions from the Museum of Paleontology, University of Michigan*, 25(11), 235-246.
- Gluckman, P. D., & Hanson, M. A. (2004a). Maternal constraint of fetal growth and its consequences. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*, 9(5), 419-425. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2004.03.001>
- (2004b). The developmental origins of the metabolic syndrome. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 15(4), 183-187. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2004.03.002>
- Gluckman, P. D., Hanson, M. A., Spencer, H. G., & Bateson, P. (2005). Environmental influences during development and their later consequences for health and disease: implications for the interpretation of empirical studies. *Proceedings. Biological Sciences*, 272(1564), 671-677. <https://doi.org/10.1098/rspb.2004.3001>
- Gratten, J., Wray, N. R., Keller, M. C., & Visscher, P. M. (2014). Large-scale genomics unveils the genetic architecture of psychiatric disorders. *Nature Neuroscience*, 17(6), 782-790.
- Grove, M. (2012). Orbital dynamics, environmental heterogeneity, and the evolution of the human brain. *Intelligence*, 40(5), 404-418.
- (2014). Evolution and dispersal under climatic instability: A simple evolutionary algorithm. *Adaptive Behavior*, 22(4), 235-254. <https://doi.org/10.1177/1059712314533573>
- Hamilton, W. D. (1964a). The genetical evolution of social behaviour. I. *Journal of Theoretical Biology*, 7(1), 1-16. [https://doi.org/10.1016/0022-5193\(64\)90038-4](https://doi.org/10.1016/0022-5193(64)90038-4)
- (1964b). The genetical evolution of social behaviour II. *Journal of Theoretical Biology*, 7(1), 17-52.
- Hammond, J. A., Hauton, C., Bennett, K. A., & Hall, A. J. (2012). Phocid seal leptin: tertiary structure and hydrophobic receptor binding site preservation during distinct leptin gene evolution. *PloS One*, 7(4), e35395. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0035395>
- Hawkes, K., O'Connell, J. F., Jones, N. G., Alvarez, H., & Charnov, E. L. (1998). Grandmo-

- thering, menopause, and the evolution of human life histories. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 95(3), 1336-1339. <https://doi.org/10.1073/pnas.95.3.1336>
- Herculano-Houzel, S. (2009). The human brain in numbers: a linearly scaled-up primate brain. *Frontiers in Human Neuroscience*, 3, 31. <https://doi.org/10.3389/neuro.09.031.2009>
- . (2012). The remarkable, yet not extraordinary, human brain as a scaled-up primate brain and its associated cost. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109(Sup. 1), 10661-10668. <https://doi.org/10.1073/pnas.1201895109>
- Herculano-Houzel, S., & Kaas, J. H. (2011). Gorilla and orangutan brains conform to the primate cellular scaling rules: implications for human evolution. *Brain, Behavior and Evolution*, 77(1), 33-44. <https://doi.org/10.1159/000322729>
- Hetherington, R., & Reid, R. G. (2010). *The climate connection: climate change and modern human evolution*. Cambridge University Press.
- Horrobin, D. F. (1998). Schizophrenia: the illness that made us human. *Medical Hypotheses*, 50(4), 269-288. [https://doi.org/10.1016/s0306-9877\(98\)90000-7](https://doi.org/10.1016/s0306-9877(98)90000-7)
- Horvath, G., Kekesi, G., Petrovszki, Z., & Benedek, G. (2015). Abnormal motor activity and thermoregulation in a schizophrenia rat model for translational science. *PloS One*, 10(12), e0143751.
- Huntington, E. (1938). *Season of birth. Its relation to human abilities*. John Wiley y Sons, Chapman & Hall, Limited.
- Isler, K. (2011). No need to shrink guts to have a larger brain. *Nature*, 480(7375), 91-94.
- Isler, K., & Van Schaik, C. P. (2006). Metabolic costs of brain size evolution. *Biology Letters*, 2(4), 557-560. <https://doi.org/10.1098/rsbl.2006.0538>
- . (2009a). The expensive brain: a framework for explaining evolutionary changes in brain size. *Journal of human evolution*, 57(4), 392-400. <https://doi.org/10.1016/j.jhevol.2009.04.009>
- . (2009b). Why are there so few smart mammals (but so many smart birds)? *Biology Letters*, 5(1), 125-129. <https://doi.org/10.1098/rsbl.2008.0469>
- Janik, V. M. (2015). Play in dolphins. *Current Biology*, 25(1), R7-R8.
- Kalbitzer, J., Kalbitzer, U., Knudsen, G. M., Cumming, P., & Heinz, A. (2013). How the cerebral serotonin homeostasis predicts environmental changes: A model to explain seasonal changes of brain 5-HTT as intermediate phenotype of the 5-HTTLPR. *Psychopharmacology*, 230(3), 333-343.
- Kingston, J. D. (2004). Shifting adaptive landscapes: progress and challenges in reconstructing early hominid environments. *American Journal of Physical Anthropology*, 134(S45), 20-58.
- Kingston, J. D., Deino, A. L., Edgar, R. K., & Hill, A. (2007). Astronomically forced climate change in the Kenyan Rift Valley 2.7-2.55 Ma: implications for the evolution of early hominin ecosystems. *Journal of Human Evolution*, 53(5), 487-503.
- Kinney, D. K., Miller, A. M., Crowley, D. J., Huang, E., & Gerber, E. (2008). Autism prevalence following prenatal exposure to hurricanes and tropical storms in Louisiana.

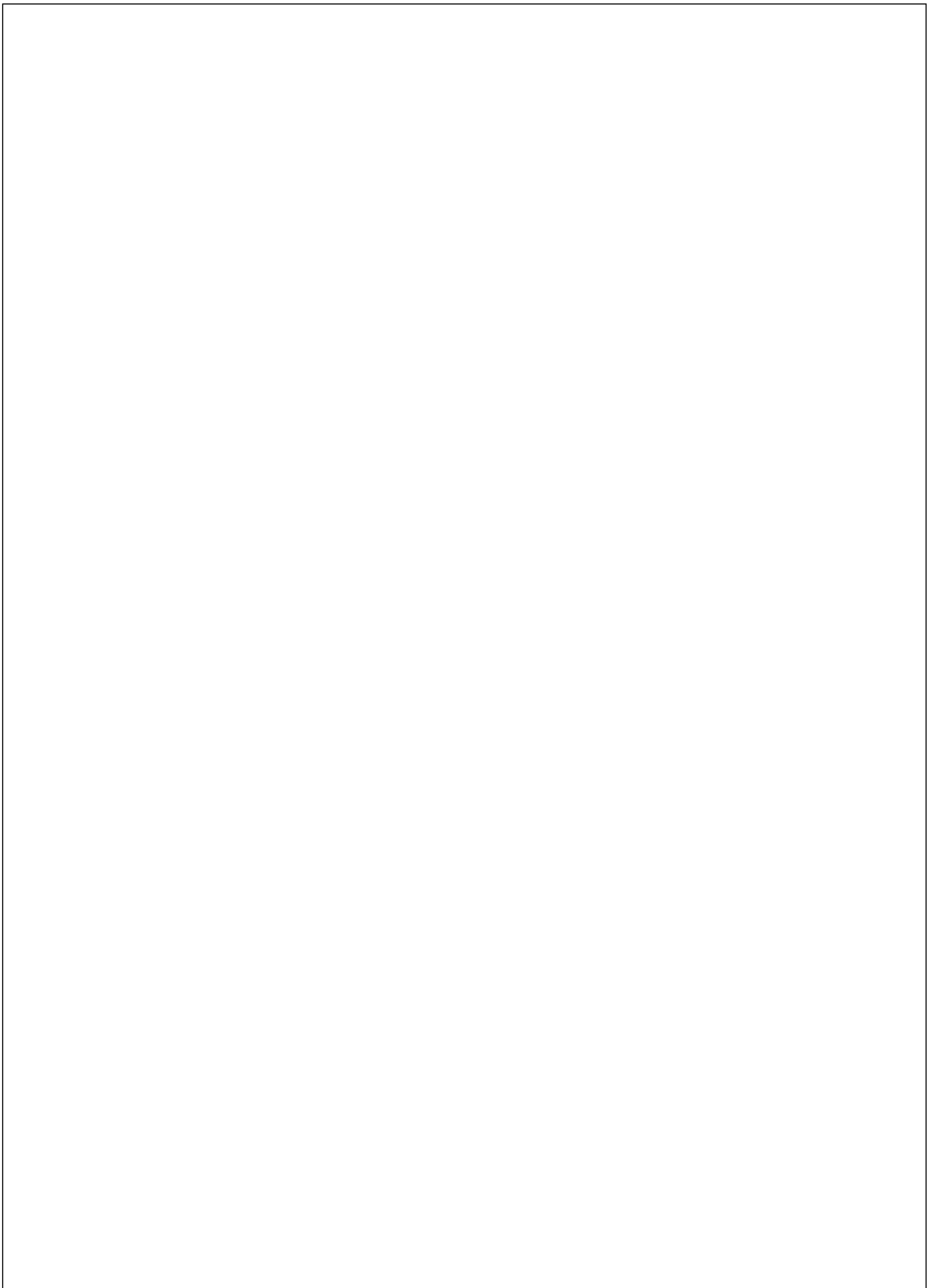
- Journal of Autism and Developmental Disorders*, 38(3), 481-488. <https://doi.org/10.1007/s10803-007-0414-0>
- Kinney, D. K., Teixeira, P., Hsu, D., Napoleon, S. C., Crowley, D. J., Miller, A., Hyman, W., & Huang, E. (2009). Relation of Schizophrenia prevalence to latitude, climate, fish consumption, infant mortality, and skin color: A role for prenatal vitamin D deficiency and infections?. *Schizophrenia Bulletin*, 35(3), 582-595.
- Kuehl, P., Zhang, J., Lin, Y., Lamba, J., Assem, M., Schuetz, J., Watkins, P. B., Daly, A., Wrighton, S. A., Hall, S. D., Maurel, P., Relling, M., Brimer, C., Yasuda, K., Venkataramanan, R., Strom, S., Thummel, K., Boguski, M. S., & Schuetz, E. (2001). Sequence diversity in CYP3A promoters and characterization of the genetic basis of polymorphic CYP3A5 expression. *Nature Genetics*, 27(4), 383-391. <https://doi.org/10.1038/86882>
- Kuttner, R. E., Lorincz, A. B., & Swan, D. A. (1967). The schizophrenia gene and social evolution. *Psychological Reports*, 20(2), 407-412. <https://doi.org/10.2466/pr0.1967.20.2.407>
- Kuzawa, C. W., & Bragg, J. M. (2012). Plasticity in human life history strategy. *Current Anthropology*, 53(6), 369-382.
- Lander, E. S., Linton, L. M., Birren, B., Nusbaum, C., Zody, M. C., Baldwin, J., Devon, K., Dewar, K., Doyle, M., FitzHugh, W., Funke, R., Gage, D., Harris, K., Heaford, A., Howland, J., Kann, L., Lehoczky, J., LeVine, R., McEwan, P., McKernan, K., ... International Human Genome Sequencing Consortium. (2001). Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature*, 409(6822), 860-921. <https://doi.org/10.1038/35057062>
- Lieberman, D. E., Bramble, D. M., Raichlen, D. A., & Shea, J. J. (2006). Brains, brawn, and the evolution of human endurance running capabilities. En F. E. Grine, J. G. Fleagle & R. E. Leakey. (Eds.). *The first humans-origin and early evolution of the genus Homo* (pp. 77-92). Springer.
- Lin, M., Zhao, D., Hrabovsky, A., Pedrosa, E., Zheng, D., & Lachman, H. M. (2014). Heat shock alters the expression of schizophrenia and autism candidate genes in an induced pluripotent stem cell model of the human telencephalon. *PLoS One*, 9(4), e94968. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0094968>
- Lisiecki, L. E., & Raymo, M. E. (2005). A pliocene-pleistocene stack of 57 globally distributed benthic $\delta^{18}O$ records. *Paleoceanography*, 20(1), 1-17.
- Lo, W.-S., Xu, Z., Yu, Z., Pun, F. W., Ng, S.-K., Chen, J., Tong, K.-L., Zhao, C., Xu, X., Tsang, S.-Y., Harano, M., Stober, G., Nimgaonkar, V.L., & Xue, H. (2007). Positive selection within the schizophrenia-associated GABAA Receptor $\beta 2$ Gene. *PLoS ONE*, 2(5). <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0000462>
- Magnusson, C., Rai, D., Goodman, A., Lundberg, M., Idring, S., Svensson, A., Koupil, I., Serlachius, E., & Dalman, C. (2012). Migration and autism spectrum disorder: Population-based study. *British Journal of Psychiatry*, 201(2), 109-115. <http://doi.org/10.1192/bjp.bp.111.095125>
- Malaspina, D., Corcoran, C., Kleinhaus, K. R., Perrin, M. C., Fennig, S., Nahon, D., Friedlander, Y., & Harlap, S. (2008). Acute maternal stress in pregnancy and schizophrenia in offspring: a cohort prospective study. *BMC Psychiatry*, 8. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-8-71>

- Masel, J. (2005). Evolutionary capacitance may be favored by natural selection. *Genetics*, 170(3), 1359-1371. <https://doi.org/10.1534/genetics.105.040493>
- Masel, J., & Trotter, M. V. (2010). Robustness and evolvability. *Trends in Genetics*, 26(9), 406-414. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2010.06.002>
- McCoy, R. C., Wakefield, J., & Akey, J. M. (2017). Impacts of neanderthal-introgressed sequences on the landscape of human gene expression. *Cell*, 168(5), 916-927. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.01.038>
- McGrath, J. J., & Welham, J. L. (1999). Season of birth and schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of data from the Southern Hemisphere. *Schizophrenia Research*, 35(3), 237-242. [https://doi.org/10.1016/s0920-9964\(98\)00139-x](https://doi.org/10.1016/s0920-9964(98)00139-x)
- McGrath, J. J., Petersen, L., Agerbo, E., Mors, O., Mortensen, P. B., & Pedersen, C. B. (2014). A comprehensive assessment of parental age and psychiatric disorders. *JAMA Psychiatry*, 71(3), 301-309. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.4081>
- Michaud, E. J., Vugt, M. J. Van, Bultman, S. J., & Sweet, H. O. (1994). Differential expression of a new dominant agouti allele Aiapy is correlated with methylation state and is influenced by parental lineage. *Genes y Development*, 8, 1463-1472.
- Morrison, S. F., Nakamura, K., & Madden, C. J. (2008). Central control of thermogenesis in mammals. *Experimental Physiology*, 93(7), 773-797. <https://doi.org/10.1113/expphysiol.2007.041848>
- Navarrete, A., Van Schaik, C. P., & Isler, K. (2011). Energetics and the evolution of human brain size. *Nature*, 480(7375), 91-93. <https://doi.org/10.1038/nature10629>
- Naya, D. E., Naya, H., & Lessa, E. P. (2016). Brain size and thermoregulation during the evolution of the genus Homo. *Comparative Biochemistry and Physiology. Part A, Molecular & Integrative Physiology*, 191, 66-73. <https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2015.09.017>
- Nesse, R. M. (2000). Is depression an adaptation?. *Archives of General Psychiatry*, 57(1), 14-20. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.57.1.14>
- Nettle, D. (2001). *Strong imagination: madness, creativity and human nature*. Oxford University Press.
- Norouzitallab, P., Baruah, K., Vandegehuchte, M., Van Stappen, G., Catania, F., Vanden Bussche, J., Vanhaecke, L., Sorgeloos, P., & Bossier, P. (2014). Environmental heat stress induces epigenetic transgenerational inheritance of robustness in parthenogenetic Artemia model. *FASEB Journal*, 28(8), 3552-3563.
- Ogawa, L. M., & Vallender, E. J. (2014). Evolutionary conservation in genes underlying human psychiatric disorders. *Frontiers in Human Neuroscience*, 8(283). <https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00283>
- Petit, J. R., Jouzel, J., Raynaud, D., Barkov, N. I., Barnola, J.M., Basile, I., Bender, M., Chappellaz, J., Davis, M., Delaygue, G., Delmotte, M., Kotlyakov, V.M., Legrand, M., Lipenkov, V. Y., Lorius, C., Pepin, L., Ritz, C., Saltzman, E., & Stievenard, M. (1999). Climate and atmospheric history of the past 420,000 years from the Vostok ice core, Antarctica. *Nature*, 399, 419-436.
- Pi, J. S., Veà, J. J., & Serrallonga, J. (1997). Did the first hominids build nests? *Current Anthropology*, 38(5), 914-915.

- Pitman, R. L., Deecke, V. B., Gabriele, C. M., Srinivasan, M., Black, N., Denking, J., Durban, J. W., Mathews, E. A., Matkin, D. R., Neilson, J. L., Schulman-Janiger, A., Shearwater, D., Stap, P., Ternullo, R. (2016). Humpback whales interfering when mammal-eating killer whales attack other species: Mobbing behavior and interspecific altruism? *Marine Mammal Science*, 33(1), 7-58
- Potts, R. (1996). Evolution and climate variability. *Science*, 273(5277), 922-923.
- . (1998a). Environmental hypotheses of hominin evolution. *American Journal of Physical Anthropology*, (Sup. 27), 93-136. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1096-8644\(1998\)107:27+<93::aid-ajpa5>3.0.co;2-x](https://doi.org/10.1002/(sici)1096-8644(1998)107:27+<93::aid-ajpa5>3.0.co;2-x)
- . (1998b). Variability selection in hominid evolution. *Evolutionary Anthropology*, 7(3), 81-96.
- . Potts, R. (2011). Evolution: Big brains explained. *Nature*, 480(7375), 43-44. <http://doi.org/10.1038/480043a>
- Previc, F. H. (1999). Dopamine and the origins of human intelligence. *Brain and Cognition*, 41(3), 299-350. <https://doi.org/10.1006/brcg.1999.1129>
- Rose, N. A., Soller, A. S., & Parsons, E. C. M. (2009). *The case against marine mammals in captivity*. Animal Welfare Institute and World Animal Protection.
- Rutherford, S. L., & Lindquist, S. (1998). Hsp90 as a capacitor for morphological evolution. *Nature*, 396(6709), 336-342. <https://doi.org/10.1038/24550>
- Sapolsky, R. M., & Share, L. J. (2004). A pacific culture among wild baboons: its emergence and transmission. *PLoS biology*, 2(4), E106. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0020106>
- Schaffner, S., & Sabeti, P. (2008). Evolutionary adaptation in the human lineage. *Nature Education*, 1(1), 14.
- Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. (2014). Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature*, 511(7510), 421-427. doi:10.1038/nature13595.
- Sellayah, D., Cagampang, F. R., & Cox, R. D. (2014). On the evolutionary origins of obesity: A new hypothesis. *Endocrinology*, 155(5), 1573-1588. <http://doi.org/10.1210/en.2013-2103>
- Shaner, A., Miller, G., & Mintz, J. (2004). Schizophrenia as one extreme of a sexually selected fitness indicator. *Schizophrenia Research*, 70(1), 101-109. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2003.09.014>
- Shumay, E., Fowler, J. S., & Volkow, N. D. (2010). Genomic features of the human dopamine transporter gene and its potential epigenetic states: implications for phenotypic diversity. *PloS One*, 5(6), e11067. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0011067>
- Simonti, C. N., Vernet, B., Bastarache, L., Bottinger, E., Carrell, D. S., Chisholm, R. L., Crosslin, D. R., Hebring, S. J., Jarvik, G. P., Kullo, I. J., Li, R., Pathak, J., Ritchie, M. D., Roden, D. M., Verma, S. S., Tromp, G., Prato, J. D., Bush, W. S., Akey, J. M., Denny, J. C., ... Capra, J. A. (2016). The phenotypic legacy of admixture between modern humans and Neandertals. *Science*, 351(6274), 737-741. <https://doi.org/10.1126/science.aad2149>

- Sutikna, T., Tocheri, M. W., Morwood, M. J., Saptomo, E. W., Jatmiko, Awe, R. D., Wasisto, S., Westaway, K. E., Aubert, M., Li, B., Zhao, J. X., Storey, M., Alloway, B. V., Morley, M. W., Meijer, H. J., van den Bergh, G. D., Grün, R., Dosseto, A., Brumm, A., Jungers, W. L., ... Roberts, R. G. (2016). Revised stratigraphy and chronology for Homo floresiensis at Liang Bua in Indonesia. *Nature*, 532(7599), 366-369. <https://doi.org/10.1038/nature17179>
- Szasz, T. (1990). *Esquizofrenia. El símbolo sagrado de la psiquiatría*. Premia Editora de Libros.
- Tandon, R., & Bruijnzeel, D. M. (2017). Modelling schizophrenia: opportunities and challenges. *Asian Journal of Psychiatry*, 25(A1).
- Thewissen, J. G., Cooper, L. N., Clementz, M. T., Bajpai, S., & Tiwari, B. N. (2007). Whales originated from aquatic artiodactyls in the Eocene epoch of India. *Nature*, 450(7173), 1190-1194. <https://doi.org/10.1038/nature06343>
- Torrey, E., Torrey, B., & Peterson, M. R. (1977). Seasonality of schizophrenic births in the united states. *Archives of General Psychiatry*, 34(9), 1065-1070.
- Van Marum, R. J., Wegewijs, M. A., Loonen, A. J. M., & Beers, E. (2007). Hypothermia following antipsychotic drug use. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 63(6), 627-631.
- Verstrepen, K. J., Jansen, A., Lewitter, F., & Fink, G. R. (2005). Intragenic tandem repeats generate functional variability. *Nature Genetics*, 37(9), 986-990. <https://doi.org/10.1038/ng1618>
- Voight, B. F., Kudravalli, S., Wen, X., & Pritchard, J. K. (2006). A map of recent positive selection in the human genome. *PLoS Biology*, 4(3). <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0040072>
- Vygotsky, L. S. (2011). *La imaginación y el arte en la infancia*. Ediciones Akal.
- Wang, E., Ding, Y. C., Flodman, P., Kidd, J. R., Kidd, K. K., Grady, D. L., Ryder, O. A., Spence, M. A., Swanson, J. M., & Moyzis, R. K. (2004). The genetic architecture of selection at the human dopamine receptor D4 (DRD4) gene locus. *American Journal of Human Genetics*, 74(5), 931-944. <https://doi.org/10.1086/420854>
- Watson, J. B., Mednick, S. A., Huttunen, M., & Wang, X. (1999). Prenatal teratogens and the development of adult mental illness. *Development and Psychopathology*, 11(3), 457-66.
- Wells, J. C. (2007). Environmental quality, developmental plasticity and the thrifty phenotype: a review of evolutionary models. *Evolutionary Bioinformatics Online*, 3, 109-120.
- Wheeler, P. E. (1992). The influence of the loss of functional body hair on the water budgets of early hominids. *Journal of Human Evolution*, 23(5), 379-388.
- Wilson, S. (1974). Juvenile play of the common seal phoca vitulina vitulina with comparative notes on the grey seal halichoerus grypus. *Behaviour*, 48(1-2), 37-60. <https://doi.org/10.1163/156853974X00246>
- World Health Organization (8 Junio 2022). *Mental Disorders*. Obtenido de: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/mental-disorders#:~:text=In%202019%2C%201%20in%20every,and%20violations%20of%20human%20rights>

- Wrangham, R. W., Jones, J. H., Laden, G., Pilbeam, D., & Conklin-Brittain, N. (1999). The raw and the stolen. Cooking and the ecology of human origins. *Current Anthropology*, 40(5), 567-594.
- Xu, K., Schadt, E. E., Pollard, K. S., Roussos, P., & Dudley, J. T. (2015). Genomic and network patterns of schizophrenia genetic variation in human evolutionary accelerated regions. *Molecular Biology and Evolution*, 32(5), 1148-1160. <https://doi.org/10.1093/molbev/msv031>
- Yu, L., Jin, W., Zhang, X., Wang, D., Zheng, J. S., Yang, G., Xu, S. X., Cho, S., & Zhang, Y. P. (2011). Evidence for positive selection on the leptin gene in Cetacea and Pinnipedia. *PloS One*, 6(10), e26579. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0026579>



VII. El uso de técnicas de neuroimagen en el estudio de las psicosis

PAOLO TAURISANO*

DOI: <https://doi.org/10.52501/cc.242.07>

Resumen

En este capítulo se analiza el uso de técnicas de neuroimagen, especialmente la resonancia magnética funcional (fMRI), para entender la fisiopatología de la esquizofrenia y otros trastornos psiquiátricos. En psiquiatría, el diagnóstico se basa principalmente en síntomas sin correlatos biológicos claros, lo que hace que técnicas como la fMRI sean esenciales. Estas técnicas no invasivas ayudan a identificar los “fenotipos intermedios”, es decir, rasgos hereditarios cuantitativos vinculados a trastornos psiquiátricos. En el caso de la esquizofrenia, se ha observado que los pacientes tienen déficits cognitivos en tareas que involucran memoria y atención, con una activación anormal en la corteza prefrontal dorsolateral (DLPFC). Además, estos déficits también se encuentran en familiares sanos de pacientes con esquizofrenia, lo que sugiere un componente genético fuerte. El capítulo también destaca la importancia de la conectividad funcional entre regiones cerebrales clave, como la DLPFC y el estriado ventral, en la fisiopatología de la esquizofrenia. Estos hallazgos sugieren que correlatos de la fMRI podrían ser útiles como marcadores para identificar mejor los mecanismos subyacentes en estos trastornos psiquiátricos.

Palabras clave: *esquizofrenia, neuroimagen, fMRI, fenotipos intermedios*

* Doctor en Neurobiología Experimental. Investigador de la University of Bari Aldo Moro, Italy. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6140-9326>

Introducción

Las técnicas de neuroimagen están contribuyendo notablemente a la comprensión de la fisiopatología de los principales trastornos psiquiátricos. A diferencia de otros campos de la medicina, el cerebro no puede ser investigado directamente in vivo con procedimientos invasivos. Además, el diagnóstico en psiquiatría todavía es sindrómico y se basa en una constelación de síntomas sin correlatos biológicos conocidos hasta la fecha. En este contexto, las técnicas de imagen no invasivas, incluida la resonancia magnética funcional (fMRI), son herramientas cruciales para dar forma a los aspectos funcionales del cerebro, sobre todo en la base de los fenómenos emergentes, que hoy caracterizan a los aspectos clínicos de los trastornos psiquiátricos.

Es importante destacar que los principales trastornos psiquiátricos son heredables y es probable que su riesgo se explique principalmente por múltiples genes, cada uno de los cuales agrega un pequeño efecto (Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium [SWGPGC], 2014; Sullivan, 2012). Por lo tanto, es crucial vincular los efectos de los genes con los fenotipos clave para los trastornos cerebrales, a fin de entender mejor las causantes fisiopatológicas. De hecho, los correlatos de fMRI se encuentran a una distancia biológica más corta de los productos de los genes en comparación con los síntomas clínicos, lo que debería aumentar la probabilidad de desambiguar la relación entre configuraciones genéticas específicas y fenotipos de fMRI específicos. Esta es, en realidad, una de las suposiciones del enfoque de criterios de dominio de investigación (RDoC), que integra información genética, de imágenes y de comportamiento con el fin de caracterizar mejor la biología de los trastornos psiquiátricos (Insel *et al.*, 2010). En este contexto, la fMRI se considera una herramienta importante para caracterizar los llamados *fenotipos intermedios* (Gottesman & Shields, 1971), es decir, rasgos hereditarios cuantitativos que se segregan con un trastorno psiquiátrico y están estrechamente relacionados con la genética molecular de la enfermedad (Bearden & Freimer 2006). Los fenotipos intermedios permiten construir un vínculo estrecho entre los genes y sus efectos biológicos y mensurables, relacionados con un trastorno psi-

quiátrico. En otras palabras, al identificar fenotipos intermedios, es más probable que podamos entender más acerca de cómo la susceptibilidad genética para padecer un trastorno psiquiátrico afecta la función cerebral. Las principales características de los fenotipos intermedios son que: 1) están presentes también en familiares sanos de pacientes que padecen el trastorno (Gottesman & Gould, 2003); 2) están fuertemente involucrados en uno o algunos mecanismos patogénicos biológicos de la enfermedad (Castellanos & Tannock, 2002); 3) tienen buenas propiedades psicométricas y son medibles con suficiente validez y reproducibilidad. En este sentido, la fMRI de alto campo es particularmente relevante para la identificación de fenotipos intermedios porque caracteriza profundamente la actividad cerebral con alta reproducibilidad y resolución espacial, de modo que puede capturar, incluso, los efectos genéticos sutiles de relevancia para los trastornos cerebrales.

En este capítulo, nos enfocaremos primero en cómo la fMRI de campo alto (3 tesla) está ayudando a revelar los aspectos fisiopatológicos de un trastorno cerebral prototípico, es decir, esquizofrenia. En particular, describiremos primero los conceptos clave relacionados con este trastorno cerebral y su genética. Luego, describiremos los fenotipos intermedios para la esquizofrenia identificados con fMRI. Además, nos centraremos en estudios que aborden la relación entre dichos fenotipos intermedios y las variaciones genéticas de relevancia para la esquizofrenia. Finalmente, destacaremos las aplicaciones recientes de la neuroimagen funcional de alto campo como una herramienta para delinear las trayectorias de riesgo para este trastorno cerebral, utilizando el enfoque de fenotipo intermedio.

Esquizofrenia

La esquizofrenia tiene una prevalencia de por vida de aproximadamente 0.3-0.7% (American Psychiatric Association, 2013) y se considera el trastorno mental más grave e incapacitante por varias razones. En primer lugar, los síntomas de esquizofrenia, incluidos los delirios, las alucinaciones y el afecto aplanado conducen a una disminución significativa del funcionamiento personal y social de los pacientes (Tohen *et al.*, 2000). Además, se carac-

teriza por un curso crónico con recaídas frecuentes (Geller *et al.*, 2005) y la rehabilitación de los pacientes que padecen este trastorno es difícil, debido a la frecuente respuesta insuficiente al tratamiento farmacológico, que a menudo falla en la mejora personal y el funcionamiento social de los pacientes.

Numerosos estudios han demostrado convincentemente que la herencia juega un papel destacado en la fisiopatología de la esquizofrenia (Gottesman *et al.*, 1987; McGuffin *et al.*, 1987). De hecho, el 80% del riesgo de esquizofrenia se debe a factores hereditarios y/o genéticos (McGuffin & Gottesman, 1999). No obstante, la arquitectura genética probablemente compleja, heterogénea y no mendeliana (Harrison & Weinberger, 2005) de la esquizofrenia hace que sea extremadamente difícil descubrir genes causantes. No hay un solo gen que explique el riesgo genético de la esquizofrenia (Bertolino & Blasi, 2009). En este sentido, los estudios de asociación amplia del genoma (GWAS, por sus siglas en inglés) con tamaños de muestra muy grandes, sugieren que el riesgo de este trastorno cerebral se asocia con distintas variantes genéticas, cada una con un efecto pequeño (SWGPGC, 2014). En particular, el Grupo de Trabajo de Esquizofrenia del Consorcio de Genómica Psiquiátrica (PGC) analizó los datos del genoma de más de 36 000 pacientes con esquizofrenia, así como más de 113 000 sujetos sanos, e identificó 108 *loci* genéticos asociados con el diagnóstico de este trastorno cerebral (SWGPGC, 2014). Estos resultados están dando una contribución sobresaliente e impulsan estudios adicionales que investigan las vías biológicas implicadas en los mecanismos de riesgo para esta enfermedad devastadora, que no se conocen completamente hasta la fecha. No obstante, encontrar los genes para la esquizofrenia ha demostrado ser extremadamente difícil. En la actualidad se están utilizando dos enfoques teóricos para encontrar genes en la esquizofrenia: uno es libre de hipótesis y utiliza el diagnóstico clínico como el fenotipo para investigar; el otro es impulsado por hipótesis y utiliza fenotipos neurobiológicos intermedios. Es importante destacar que las interacciones geneambiente pueden ser relevantes para aumentar dicho riesgo (Bertolino & Blasi, 2009; Caspi *et al.*, 2003). Este escenario, junto con la incertidumbre y la variabilidad del fenotipo clínico (Bertolino & Blasi, 2009), hace que sea crucial la investigación de fenotipos intermedios caracterizados por resonancia magnética funcional para vincular efectos genéticos complejos a correlatos biológicos mensurables, de modo que pudiera

arrojarse nueva información sobre aspectos fisiopatológicos clave de la esquizofrenia.

fMRI y fenotipos intermedios en el enfoque del estudio sobre la esquizofrenia

Un punto de partida de los estudios de fMRI en la esquizofrenia es que los pacientes exhiben déficits al realizar tareas que desencadenan funciones cognitivas de alto orden, como memoria y atención operativas (Egan *et al.*, 2001; Kahn & Keefe, 2013; Weickert, 2000). Además, la evidencia revela que tales déficits cognitivos también están presentes en los hermanos no afectados (Egan *et al.*, 2001; Touloupoulou *et al.*, 2010). Sobre esta base, investigaciones previas dedicadas a la investigación de correlaciones neurobiológicas de estos deterioros cognitivos identificaron la activación anormal de la corteza prefrontal dorsolateral (DLPFC), como un fenotipo intermedio confiable y robusto para la esquizofrenia (Bertolino & Blasi, 2007). De hecho, esta región del cerebro es clave para la memoria de trabajo (Goldberg *et al.*, 1995) y el control atencional (Blasi *et al.*, 2007) de procesamiento. Más en detalle, una gran cantidad de literatura sugiere una menor activación prefrontal en pacientes con esquizofrenia en comparación con controles sanos durante la memoria de trabajo (hipofrontalidad) (Barch *et al.*, 2001; Perlstein *et al.*, 2001, 2003; Riehemann *et al.* 2001). Por otro lado, otros estudios proponen una interpretación más elaborada de la relación entre esquizofrenia y anomalías prefrontales dorsolaterales, postulando que la capacidad prefrontal en pacientes con esquizofrenia alcanza la saturación a un nivel más bajo de demanda de memoria de trabajo cuando se compara a los pacientes con controles normales (Bertolino *et al.*, 2006; Cannon *et al.*, 2005; Manoach, 2003; Schlösser *et al.*, 2003; Tan *et al.*, 2005, 2006). Por lo tanto, los pacientes pueden tener una mayor actividad DLPFC que los controles, con bajas demandas de memoria de trabajo debido a la necesidad de reclutar una gran cantidad de recursos prefrontales. A una carga mayor de memoria de trabajo, los pacientes pueden tener una respuesta de la DLPFC más baja, debido a la falla de realizar la tarea cuando la carga es demasiado alta para su capacidad de memoria de trabajo (Manoach, 2003).

Del mismo modo, los estudios que se centran en el control atencional y la atención selectiva sugieren una disminución de la activación en pacientes con esquizofrenia en la DLPFC (Barch *et al.*, 2001; Blasi *et al.*, 2010; Carter *et al.*, 1998, 2010; Karch *et al.*, 2009; Kerns *et al.*, 2005; Liddle *et al.*, 2006; Polli *et al.*, 2008; Quintana *et al.*, 2004; Schneider *et al.*, 2007; Weiss *et al.*, 2007) y en la corteza cingulada (Blasi *et al.*, 2005, 2007). Por otro lado, hay evidencia de hiperfrontalidad en pacientes con esquizofrenia, en comparación con los controles, en el desempeño de las tareas de control de atención (Karch *et al.*, 2009; Manoach *et al.*, 2000; Weiss *et al.*, 2003). De nuevo, una saturación más temprana de la capacidad también durante el procesamiento atencional puede reconciliar estos hallazgos aparentemente discrepantes (Blasi *et al.*, 2010). Aparte de estas interpretaciones, estos estudios confirman la fuerte implicación del córtex prefrontal dorsolateral en la fisiopatología de la esquizofrenia, lo que sugiere las anormalidades en la activación funcional durante la memoria de trabajo y el control de la atención, ambas tareas son las principales características de este trastorno.

Como se indicó anteriormente, una de las características clave de los fenotipos intermedios es que también deben estar presentes en familiares sanos de pacientes que padecen la enfermedad. En esta línea de razonamiento, otros estudios han investigado si los hermanos sanos de pacientes con esquizofrenia comparten con sus familiares afectados anomalías funcionales durante el procesamiento cerebral. Por ejemplo, Callicott *et al.* (2003) demostraron que, a pesar de la ausencia de las diferencias de comportamiento significativas entre los grupos, los hermanos tenían una mayor activación de la DLPFC que los controles normales al realizar la tarea n-back, lo que sugiere que los hermanos requieren la participación de una mayor cantidad de recursos neuronales en comparación con los controles, para realizar la tarea de memoria de trabajo en el mismo nivel de competencia. Este patrón es similar a los encontrados en varios estudios previos (Brahmbhatt *et al.*, 2006; Callicott *et al.*, 2000; Delawalla *et al.*, 2008; Gur *et al.*, 2007; Karch *et al.*, 2009; MacDonald *et al.*, 2009; Manoach *et al.*, 1999, 2000; Seidman *et al.*, 2006; Smieskova *et al.*, 2013; Thermenos *et al.*, 2004, Weiss *et al.*, 2003) y en consonancia con el modelo de la disminución en la capacidad prefrontal durante la cognición en la esquizofrenia (Manoach, 2003).

Los estudios recientes sobre la esquizofrenia también se han centrado en otra función clave del cerebro, es decir, el procesamiento de la recompensa. Esta es una forma de acción-resultado que aprende sobre un comportamiento organizado, que se realiza para obtener una experiencia positiva (White, 2011). De hecho, los modelos anteriores han postulado que el procesamiento de recompensas puede jugar un papel clave en la fisiopatología de la esquizofrenia (Gold *et al.*, 2008), posiblemente debido a la incapacidad de los pacientes para integrar los comentarios sobre el aprendizaje prolongado. En este contexto, varios estudios de resonancia magnética funcional han demostrado una activación anormalmente inferior del estriado ventral en pacientes con esquizofrenia durante la anticipación de recompensa, en comparación con controles sanos, así como una correlación negativa entre dicha respuesta estriatal y los puntajes de síntomas negativos (Da Silva Alves *et al.*, 2013; Esslinger *et al.*, 2012; Juckel *et al.*, 2006a, 2006b; Nielsen *et al.*, 2012; Simon *et al.*, 2015; Wolf *et al.*, 2014). De acuerdo con un papel de la recompensa subyacente de la red neuronal en la fisiopatología de la esquizofrenia, un estudio reciente que utilizó un enfoque multivariado (Koch *et al.*, 2015), se encontró que el diagnóstico de esquizofrenia se predice por el patrón de activación de varios nodos clave del sistema de recompensa (regiones frontal, temporal y mesencéfalo) (tasa de precisión del 93%). La activación en el cuerpo estriado ventral se asoció con un índice de precisión del 88% en el análisis de predicción. Además, la actividad del estriado ventral también predijo puntajes de síntomas negativos. Estos resultados sugieren que la investigación de la red cerebral, que sirve de procesamiento de la recompensa, es un objetivo prometedor para la identificación de nuevos marcadores neurobiológicos de la esquizofrenia. Por consiguiente, pocos estudios recientes que comparan la activación cerebral de controles normales y familiares de pacientes con esquizofrenia revelaron que los familiares tienen el mismo patrón de activación del estriado ventral que caracteriza a los pacientes (De Leeuw *et al.*, 2015; Grimm *et al.*, 2014) y dicha activación del estriado ventral se correlaciona negativamente con los síntomas negativos subclínicos (De Leeuw *et al.*, 2015).

En general, estos hallazgos sugieren que la actividad fMRI específica de la región durante los diferentes procesos cerebrales se asocia de manera crucial con la esquizofrenia. En particular, la respuesta de fMRI de DLPFC

durante el procesamiento cognitivo de alto orden se altera de manera constante tanto en los pacientes como en sus hermanos sanos. Los hallazgos constantes también han resaltado la relevancia putativa de la actividad estriatal ventral durante el procesamiento de recompensa para la esquizofrenia. Esta evidencia sugiere fuertemente que estos correlatos de fMRI podrían ser fenotipos intermedios útiles para este trastorno cerebral.

Un creciente cuerpo de evidencia obtenida usando fMRI de campo alto también destaca la importancia crucial para la esquizofrenia de las anomalías en la conectividad funcional entre regiones clave para memoria de trabajo y atención. En este contexto, la evidencia indica conectividad cortical (prefrontal) y subcortical (especialmente talámica) durante el procesamiento cognitivo en pacientes con esquizofrenia y en sujetos con responsabilidad genética por este trastorno (Dauvermann *et al.*, 2013; Pettersson-Yeo *et al.*, 2011; Wagner *et al.*, 2013, 2015; Whitfield-Gabrieli *et al.*, 2009), aunque también se ha encontrado evidencia de una mayor conectividad prefrontal (Whalley *et al.*, 2005). Además, otros estudios han revelado que las anomalías de conectividad relacionadas con la esquizofrenia también están presentes en regiones que no participan directamente en el procesamiento cognitivo, como los nodos de la red de modo predeterminado (DMN, por sus siglas en inglés) (Raichle *et al.*, 2001; Smith *et al.*, 2012), que se compone de un conjunto de áreas cerebrales que incluyen la corteza prefrontal medial (mPFC), la corteza cingulada posterior, el lóbulo parietal inferior, el precúneo y el lóbulo temporal medial (Sambataro *et al.*, 2013). Esta red ha estado implicada en la autorreferencia (Gusnard *et al.*, 2001) y en la introspección (Reiman & Caselli, 1999). En particular, se han encontrado anomalías en la conectividad de la DMN tanto en pacientes con esquizofrenia como en personas con riesgo genético de la enfermedad, incluso si los patrones de anomalías no siempre son consistentes (Chang *et al.*, 2014; Garrity *et al.*, 2007; Khadka *et al.*, 2013; Orliac *et al.*, 2013; Peeters *et al.*, 2015; Sambataro *et al.*, 2010; Tang *et al.*, 2013; Whalley *et al.*, 2005; Whitfield-Gabrieli *et al.*, 2009). Un estudio reciente (Antonucci *et al.*, 2016) investigó con análisis de componentes independientes la relación entre el riesgo genético para esquizofrenia y la fuerza de conectividad tanto en la DMN como en nodos de cognición durante el control atencional utilizando la tarea de control de respuesta variable (Blasi *et al.*, 2005) en pacientes con esquizofrenia, hermanos no

afectados de pacientes y controles normales. Los resultados revelaron que los pacientes con esquizofrenia y hermanos sanos, en comparación con los controles sanos, tenían una fuerza de conectividad atenuada en el tálamo izquierdo dentro de una red de control atencional y una mayor conectividad en la corteza prefrontal medial derecha dentro de la DMN. Estos resultados son congruentes con los estudios que demuestran el papel clave del tálamo en la cognición (Hulme *et al.*, 2010; Van der Werf *et al.*, 2003; Zikopoulos & Barbas, 2012), así como con aquellos que indica su activación anormal en los pacientes con la esquizofrenia y en sus hermanos sanos durante el procesamiento cognitivo (Braus *et al.*, 2002; Hazlett *et al.*, 2008; Liemburg, 2015; MacDonald *et al.*, 2009; Salgado-Pineda *et al.*, 2004). Además, son también consistentes con la hipótesis de que las disfunciones de conectividad son una característica central de la esquizofrenia, especialmente en las redes talámico-prefrontales (Anticevic *et al.*, 2014; Pergola & Suchan, 2013; Sherman & Guillery, 2006; Welsh *et al.*, 2010), de tal manera que podrían considerarse un fenotipo intermedio confiable para la esquizofrenia.

Fenotipos intermedios y la genética de la esquizofrenia

La genética de imágenes es una metodología que generalmente requiere la utilización de endofenotipos derivados de datos de neuroimágenes para probar la asociación genética de un gene candidato para la esquizofrenia relativamente bien validado “enfoque del gene candidato” (Arslan, 2015), que se realiza a través de análisis de tres niveles de complejidad: 1) nivel genético, 2) nivel neurobiológico y 3) nivel comportamental.

Es crucial vincular los fenotipos intermedios con los mecanismos patogénicos biológicos de la enfermedad. Esta relación es relevante pues informa sobre los efectos de tales mecanismos en la fisiología del cerebro, así como para develar tratamientos farmacológicos para la modulación de dianas biológicas específicas, que afectan fenotipos a un nivel clave en trastornos cerebrales. Con respecto a la esquizofrenia, una gran cantidad de evidencia sugiere que el riesgo es predicho por múltiples variantes genéticas, que la dopamina juega un papel clave en su fisiopatología (Bertolino *et al.*, 1999;

Breier *et al.*, 1997; Carlsson *et al.*, 1999; Grace, 1993; SWGPGC, 2014; Weinberger, 1987) y que la variabilidad genética de una determinante importante en la señalización de dopamina es el receptor de dopamina D2 (DRD2), mismo que se asocia con el diagnóstico de la esquizofrenia (SWGPGC, 2014). Es importante destacar que D2 es el objetivo de todos los antipsicóticos hasta la fecha y modula la cognición prefrontal (Seamans & Yang, 2004). Su importancia en los trastornos psicóticos se evidencia aún más por una mayor densidad de D2 en el cuerpo estriado en los pacientes (Laruelle, 1998). Además, tanto los síntomas clínicos como los cognitivos en los pacientes con esquizofrenia, pueden estar asociados con anomalías en la señalización de D2 (Durstewitz & Seamans, 2008; Kellendonk *et al.*, 2006; Wang *et al.*, 2004). Por lo tanto, es crucial para investigar la relación entre las variaciones genéticas que afectan a la señalización de D2 y fenotipos intermedios, como se identifica con fMRI de alto campo, a fin de añadir conocimiento a la correlación del efecto entre genes y el cerebro en pacientes con esquizofrenia.

En este sentido, es importante tener en cuenta que existen dos isoformas de corte y empalme alternativo del receptor D2 (Usiello *et al.*, 2000): el largo (D2L), isoforma D2, que es principalmente postsináptico; y el corto (D2S), isoforma D2, que es especialmente presináptica y actúa como autorreceptor. La evidencia previa indica que un polimorfismo intrónico de nucleótido único (SNP), rs1076560, del receptor de dopamina D2, afecta la relación D2S/D2L, en la región prefrontal y las regiones del cuerpo estriado, con temas GG que tiene una mayor densidad de D2S que los sujetos que llevan el alelo T (Zhang *et al.*, 2007). Es importante destacar que este SNP también predice el rendimiento en sujetos sanos, así como la actividad cortical y subcortical durante la atención y la memoria de trabajo, con los sujetos homocigotos para la guanina (G), siendo un alelo más eficiente que los sujetos que llevan timina (T). Es decir, los sujetos GG mostraron una menor activación prefrontal y estriatal y un mayor rendimiento durante la memoria de trabajo en comparación con los portadores T. Otros hallazgos indican que esta variante genética interactúa con el diagnóstico de esquizofrenia en la modulación de los fenotipos cognitivos y neurobiológicos. En particular, Bertolino *et al.* en 2009 replicaron la asociación de rs1076560 con la relación de expresión D2S/D2L en sujetos sanos y encontraron resultados similares en

pacientes con esquizofrenia. Además, reportaron una interacción entre el genotipo y el diagnóstico sobre la actividad y el comportamiento prefrontal durante la memoria de trabajo. En particular, los sujetos sanos portadores de T tenían un menor rendimiento de la memoria de trabajo frente a una mayor activación prefrontoestriatal en comparación con sujetos sanos de GG. De forma diferente, los pacientes portadores del alelo T tenían una menor precisión en la memoria de trabajo, pero también una menor actividad prefrontoestriatal en relación con los pacientes con GG. Los autores interpretaron estos resultados sobre la base de un nivel diferencial de dopamina en pacientes con esquizofrenia y sujetos sanos, de modo que el procesamiento prefrontal subóptimo durante la memoria de trabajo podría ser provocado diferencialmente en este grupo de individuos. Aparte de las posibles interpretaciones, en general estos hallazgos sugieren fuertemente una relevancia clave de la variación funcional en el gene del receptor D2, en la modulación de fenotipos de esquizofrenia a nivel de sistemas cruciales, tal como se mide con fMRI de campo alto.

La señalización D2 es transducida en la neurona por diferentes vías de señalización, que permiten ajustes moleculares relacionados con D2, posiblemente relevantes para los aspectos fisiopatológicos de la esquizofrenia. En una de estas cascadas moleculares, los receptores D2 interactúan con la serina/treonina quinasa AKT1, que se fosforila para inhibir la proteína quinasa glucógeno sintasa (GSK-3 β) en una vía independiente de adenosín monofosfato cíclico (cAMP) (Freyberg *et al.*, 2010). En particular, la estimulación de D2 por dopamina inhibe AKT1 a través de desfosforilación (Beaulieu *et al.*, 2005, 2007). Este mecanismo, a su vez, modula la actividad de otra serina/treonina quinasa, GSK-3 β , que tiene betacatenina como sustrato crucial implicado en la expresión génica (Blasi *et al.*, 2011, 2013; Freyberg *et al.*, 2010). Es importante destacar que tanto AKT1 como GSK-3 β han estado involucradas en la esquizofrenia; por ejemplo, los niveles de AKT1 en linfocitos periféricos y en la corteza prefrontal se reducen en pacientes con esquizofrenia (Emamian *et al.*, 2004). Además, el gene codificador *AKT1* (14q32.32) se ha asociado con el diagnóstico de esquizofrenia (Ikeda *et al.*, 2004; Norton *et al.*, 2007; Schwab *et al.*, 2005; Tan *et al.*, 2008; Thiselton *et al.*, 2008). Asimismo, los resultados genéticos de imágenes revelaron que el alelo A de un SNP sinónimo en el gene que codifica *AKT1*

(rs1130233, G > A) se ha asociado con actividad prefrontal menos eficiente durante la memoria de trabajo. Con respecto a GSK-3 β , en estudios post-mortem la evidencia indica menor fosforilación de esta quinasa en la corteza prefrontal de pacientes con esquizofrenia (Amar *et al.*, 2008; Emamian *et al.*, 2004), así como la asociación genética de GSK-3 β con el diagnóstico (Li *et al.*, 2011; Souza *et al.*, 2008). Otros estudios también han indicado que la variación genética GSK-3 β afecta volúmenes del lóbulo temporal en pacientes con esquizofrenia (Benedetti *et al.*, 2010). Igualmente, otro estudio con fMRI (Blasi *et al.*, 2013) probó la asociación de un polimorfismo (rs12630592) en GSK-3 β con actividad cognitiva prefrontal de codificación durante el procesamiento y el espesor cortical prefrontal en seres humanos sanos. Los resultados demostraron que el genotipo TT de rs12630592 se asoció con la actividad prefrontal atenuada en la fMRI, durante el procesamiento de la memoria de trabajo y control de la atención. Además, el genotipo TT se asoció con una reducción de espesor cortical prefrontal y con el diagnóstico de la esquizofrenia.

Dada la compleja arquitectura genética de la esquizofrenia, otros estudios también han probado si en la interacción entre variantes genéticas relevantes para D2, la señalización afecta fenotipos cerebrales asociados con este trastorno cerebral. En este contexto, en otro estudio Blasi *et al.* (2011) investigaron la interacción entre el polimorfismo rs1076560 de DRD2 y el polimorfismo rs1130233 de AKT1 en multinivel, en sujetos sanos y en pacientes con esquizofrenia. Los resultados mostraron que la interacción entre el alelo T de DRD2 rs1076560 y el alelo A de rs1130233 se asoció con niveles AKT1 reducidos, una disminución de la fosforilación de GSK-3 β y alteración de la activación de la corteza cingulada durante el control de la atención. Además, en una muestra de pacientes con esquizofrenia, los autores encontraron que la interacción entre los dos alelos se asoció con una mejor respuesta después de 8 semanas de tratamiento con un antipsicótico de segunda generación. También, Blasi *et al.* (2013) investigaron la interacción entre las variaciones genéticas funcionales en genes que codifican para D2 (rs1076560) y 5HT2A (rs6314), cuya señalización converge probablemente sobre las vías moleculares comunes (De Bartolomeis *et al.*, 2013). Blasi *et al.*, en 2015, demostraron que los sujetos sanos son portadores del alelo T, ambas variantes tienen una mayor actividad prefrontal durante la

memoria y las tareas de control de la atención, así como la precisión de comportamiento más baja de trabajo en la prueba n-back. Los pacientes portadores del alelo T para rs1076560 y rs6314 de DRD2 tuvieron mejoras clínicas después del tratamiento antipsicótico, en relación con los otros grupos genotípicos.

Otros resultados agregan evidencia a la compleja interacción entre variantes genéticas en la modulación de fenotipos intermedios para la esquizofrenia. En particular, Tan *et al.* (2008) encontraron una interacción epistática entre AKT1 rs1130233 y COMT rs4680, un polimorfismo funcional localizado en el gene que codifica la catecol-O-metiltransferasa, que actúa como la enzima principal para el catabolismo de la dopamina en la corteza prefrontal. Específicamente, en individuos sanos portadores del alelo AKT1 rs1130233 A, asociado con la expresión disminuida de AKT1, y del alelo COMT rs4680 valina, que aumenta la actividad COMT en comparación con el alelo Met posiblemente disminuyendo el tono sináptico de dopamina (Chen *et al.*, 2004), se encontró una menor eficiencia prefrontal en relación con todas las demás configuraciones genotípicas AKT1-COMT, ello mientras se realizaba una tarea de memoria de trabajo durante una sesión de fMRI.

Los estudios GWAS abren una nueva época

Hoy en día, las nuevas herramientas moleculares, como los mapas de polimorfismos de nucleótido simple (SNP), han catalizado los estudios de asociación del genoma completo (GWAS), ofreciendo una mejor estrategia para el desenmarañamiento de la enorme complejidad genética de la esquizofrenia. Se han llevado a cabo más de 30 GWAS para la investigación de la esquizofrenia hasta ahora (Kanazawa *et al.*, 2017). Los SNP resultantes de estos estudios se han asignado a regiones genómicas relevantes para las vías de los sistemas glutamatérgico y dopaminérgico, así como a los mecanismos inflamatorios y de señalización del calcio, que en conjunto abren nuevos caminos para la investigación (Harrison, 2015).

De hecho, los estudios de genética de imágenes siempre han sido cuestionados por su tamaño de muestra pequeño, la falta de diseños de estudio estándar y el poder estadístico (Arslan, 2018); éstos, a su vez, causaron resul-

tados pobres e inconsistentes de metaanálisis. En este contexto, el desarrollo de consorcios y plataformas de recopilación de datos a gran escala parece ser particularmente significativo junto con el análisis de datos multivariados (Arslan, 2018). Los GWAS descodifican continuamente genes de riesgo para esquizofrenia (Kanazawa *et al.*, 2017). Los consorcios de neuroimagen global producen colecciones de escáneres cerebrales de decenas de miles de personas (Wang *et al.*, 2016). Junto con estos, también se ha adaptado un enfoque genético que analiza los datos completos del genoma con endofenotipos estructurales y funcionales del cerebro. Estos estudios son particularmente esenciales para el descubrimiento de genes, por ejemplo, un GWAS reciente de 33 536 individuos ha utilizado esta estrategia genética que condujo a la identificación de seis loci asociados significativamente con el volumen del hipocampo (Hibar *et al.*, 2017). La genética de imágenes puede usarse para la validación y descubrimiento de genes, beneficiándose del aumento del tamaño de la muestra, análisis multivariante, metaanálisis, consorcios de múltiples sitios, estudios de replicación y muchos otros, como el progreso en la tecnología de neuroimágenes.

En conjunto, estos resultados resaltan la relevancia de la fMRI para dilucidar cómo la variación genética funcional de relevancia para la esquizofrenia afecta los fenotipos cerebrales asociados de forma crucial con el trastorno. Además, son consistentes con la noción de que la arquitectura genética de la esquizofrenia es heterogénea y muy probablemente esté asociada con mecanismos interactivos entre variantes genéticas. Por lo tanto, la investigación de la asociación entre variantes genéticas únicas y fenotipos cerebrales intermedios de la esquizofrenia probablemente tendría solo una cantidad limitada de información sobre los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad. En consecuencia, los avances recientes en este campo están comenzando a abordar la relación entre los efectos poligénicos de múltiples variantes genéticas y fenotipos intermedios cerebrales. Por ejemplo, Walton *et al.* en 2014 obtuvieron un puntaje de riesgo poligénico basado en más de 600 variantes genéticas asociadas con esquizofrenia y mostraron que el aumento del riesgo poligénico para esquizofrenia predijo la ineficiencia de la DLPFC durante una tarea de memoria de trabajo, lo cual es coherente con otros informes (Walton *et al.*, 2013; Whalley *et al.*, 2015). Estos resultados refuerzan la noción de que un enfoque poligénico es capaz de detectar pa-

trones complejos de disfunciones neurales relacionadas con la esquizofrenia, lo que está en consonancia con la compleja arquitectura genética subyacente a la enfermedad. De acuerdo con esta noción, surgen novedosos e intrigantes conceptos metodológicos que están empujando este campo de investigación para el estudio de la relación entre las redes genéticas y la actividad funcional cerebral. Este enfoque integra al análisis de una gran cantidad de información genética y molecular, con el fin de identificar conjuntos biológicos implicados en trastornos cerebrales (Gaiteri *et al.*, 2014). Usando esta perspectiva, Richiardi *et al.* en 2015, informan hallazgos que sugieren que la conectividad fisiológica funcional en estado de reposo del cerebro está relacionada con la actividad coordinada de varios genes que posiblemente modulan los canales iónicos y la función sináptica. Un siguiente paso lógico de esta investigación será el estudio de la relación entre las redes de genes y los fenotipos intermedios de relevancia para la esquizofrenia.

En tema de prevención: estudios del estado mental en riesgo para la psicosis

La fMRI de campo alto permite la detección de fenotipos intermedios para la esquizofrenia, así como la investigación de su asociación con la variabilidad genética individual de relevancia para este trastorno cerebral. Sin embargo, si el riesgo de esquizofrenia está mediado genéticamente y afecta los mecanismos del neurodesarrollo (Weinberger *et al.*, 2001), es probable que las características funcionales específicas de la esquizofrenia cerebral estén presentes antes del inicio clínico del trastorno. Ampliar el conocimiento sobre las anomalías funcionales cerebrales durante el periodo de vida anterior a la esquizofrenia sería útil para la investigación clínica y la práctica con el fin de identificar temprano a las personas en riesgo de la enfermedad y podría permitir la implementación de estrategias de prevención y/o intervención dirigidas a estas personas (Yung & McGorry, 1996; Yung *et al.*, 2003).

En este sentido, la esquizofrenia a menudo está precedida a nivel clínico por una fase prodrómica, definida como un periodo crítico que puede durar desde unos días hasta alrededor de 5 años, caracterizado por una marcada alteración del comportamiento y por un significativo declive personal

y social. Además, durante el periodo prodrómico pueden aparecer algunos síntomas de tipo psicótico, que generalmente son diferentes de los que caracterizan la fase aguda de la esquizofrenia en términos de frecuencia atenuada, duración y/o intensidad. Debido a esta sintomatología atenuada, ninguno de estos síntomas podría caer en cualquier categoría de diagnóstico (Yung & McGorry, 1996; Yung *et al.*, 2003, 2005). La evidencia actual ha puesto en relieve que algunas variables clínicas podrían ser predictivas de la transición a la psicosis. Por ejemplo, altos niveles de contenido inusual de pensamientos paranoicos, funcionamiento personal, ocupacional y social bajos, historial de adicción a las drogas y exposición a eventos estresantes de la vida parecen aumentar el riesgo de conversión a psicosis aguda (Johnstone *et al.*, 2005). Estudios previos han utilizado criterios específicos para identificar la población subclínica de estado mental en riesgo (ARMS), es decir, individuos entre 15 y 30 años (Cocchi & Meneghelli, 2012) que sufren síntomas psicóticos atenuados, pero no pueden ser diagnosticado con psicosis aún (Yung *et al.*, 2005). Estudios metaanalíticos (Fusar-Poli *et al.*, 2012, 2013) y longitudinales (Cannon *et al.*, 2008; Klosterkötter *et al.*, 2001; Nelson *et al.*, 2013; Yung *et al.*, 2003) sobre sujetos con ARMS sugieren que el riesgo de transición a una psicosis completa aumenta progresivamente durante los siguientes 3 años después de su primera evaluación.

Una gran cantidad de literatura ha mostrado que los déficits cognitivos en los dominios de la memoria operativa, la atención, el funcionamiento ejecutivo, la fluidez verbal y la cognición social están presentes en los sujetos en riesgo (Fusar-Poli *et al.*, 2012), en quienes podrían considerarse como síntomas primarios (Bora *et al.*, 2010) e independiente del tratamiento farmacológico y el curso de la enfermedad (Elvevåg *et al.*, 2002); asimismo, la literatura previa sugiere que también podrían considerarse como un índice de resultado funcional y respuesta al tratamiento (Keefe *et al.*, 2005). Específicamente, se demostró que las personas en riesgo que posteriormente desarrollan psicosis, en comparación con aquellos que no la desarrollan, tienen un deterioro cognitivo más severo en varios dominios cognitivos (Woodberry *et al.*, 2008), especialmente en fluidez verbal y memoria (Giuliano *et al.*, 2012; Pflueger *et al.*, 2007). Sin embargo, los sustratos neuronales de los déficits cognitivos exhibidos por los sujetos con ARMS no se han investigado completamente. Además, los resultados publicados en este

contexto a menudo son débiles, también debido a los pequeños tamaños de muestra utilizados.

Los estudios de fMRI realizados hasta la fecha han indicado que las anormalidades funcionales cerebrales encontradas en sujetos con ARMS son cualitativamente similares, pero menos severas, y que el ARMS tiene patrones de activación cerebral que son intermedios entre aquellos mostrados por pacientes psicóticos y controles normales (Broome *et al.*, 2009; Morey *et al.*, 2005). Por ejemplo, Morey *et al.* en 2005, encontraron que el desempeño de los sujetos durante una tarea cognitiva fue menor que en los controles sanos, pero mayor que la de los pacientes con esquizofrenia crónica y FEP. Además, la actividad de la fMRI durante la tarea de control de armas en sujetos experimentales, en comparación con los controles normales, tenía respuesta BOLD inferior en el medio y la circunvolución frontal inferior, mientras que tenían una mayor activación de estos *loci* en comparación con los pacientes de FEP y la esquizofrenia. En general, estos resultados sugieren que las anormalidades conductuales y de imagen se asocian con la progresión de la enfermedad. Asimismo, también se ha sugerido que las anomalías funcionales cerebrales son anteriores a la aparición de la enfermedad y están asociadas con la vulnerabilidad a la psicosis más que con el diagnóstico en sí mismo. Por otra parte, otros estudios han indicado que los sujetos con ARMS exhiben una mayor activación que los controles normales en la región medial y en la frontal inferior (Brüne *et al.*, 2011; Fusar Poli *et al.*, 2011; Pauly *et al.*, 2010). Por otro lado, se han encontrado patrones de aumento o disminución en la activación cognitiva durante el procesamiento en los ganglios basales, precuneus, occipital, parietal, circunvolución postcentral y supramarginal en comparación con los controles (Allen *et al.*, 2010; Fusar-Poli *et al.*, 2010, 2011; Sabb *et al.*, 2010; Wood *et al.*, 2013). También, otros hallazgos indican que la hipoactivación de las regiones prefrontal, cingulada y la corteza parietal está asociada con la transición de un estado ARMs a la plena psicosis (Smieskova *et al.*, 2010; Whalley *et al.*, 2006). En conjunto, estos resultados sugieren que los ARMS se caracterizan por anomalías funcionales cerebrales diferentes en comparación con los controles sanos y FEP. Por otro lado, la falta de consistencia de los resultados hace que sea difícil identificar claramente un patrón fisiopatológico no ambiguo que caracterice a los ARMS.

Un enfoque emergente para la caracterización de marcadores potenciales de riesgo para la psicosis es el análisis de las redes funcionales cerebrales. En este sentido, Allen *et al.*, en 2010, utilizaron técnicas dinámicas de modelado causal (DCM) para investigar la conectividad frontotemporal efectiva durante una tarea de finalización de oraciones. Los resultados de este estudio indican un aumento en la activación de la corteza del cíngulo en sujetos con ARMS en comparación con controles sanos. Además, existía una relación entre la actividad cingulada y la conectividad frontotemporal, de modo que cuanto mayor era la actividad de la corteza cingulada en ARMS, mayor era la conectividad frontotemporal, similar entre estos sujetos y controles. Estos resultados podrían sugerir que los sujetos con ARMS necesitan la activación compensatoria de la corteza cingulada para mantener niveles óptimos de conectividad frontotemporal, develando las anomalías de conectividad asociadas con la fase prodrómica de la psicosis. Del mismo modo, Lord *et al.* utilizaron en 2011 un enfoque de teoría de grafos para investigar patrones de conectividad anormal en ARMS durante una tarea de fluidez verbal; la corteza cingulada anterior (ACC) fue el centro de la red de este análisis. Los resultados revelaron que los ARMS y los controles normales no diferían en términos de conectividad global y eficiencia de las redes. Sin embargo, ACC participó menos en la contribución a las conexiones funcionales relevantes para la tarea en sujetos con ARMS sintomáticos, de sintomatología alta, en comparación con los de bajo nivel y con controles normales, como lo sugiere el análisis de la centralidad topológica. Estos resultados plantean que las anomalías de conectividad son anteriores a la aparición de la psicosis total y podrían asociarse con el riesgo de psicosis. Además, también sugieren que las técnicas avanzadas de neuroimagen podrían tener un valor predictivo para detectar anomalías asociadas con el riesgo de psicosis. En este sentido, el potencial clínico fuerte e innovador de la fMRI de alto campo para la identificación temprana de individuos en riesgo debe ser más explorado en el futuro próximo.

Conclusiones

Todos los estudios aquí reportados respaldan la noción de que la fMRI utilizada como herramienta para la investigación científica en la esquizofrenia es capaz de detectar anomalías neurobiológicas asociadas con la esquizofrenia, que tiene correlaciones clínicas heterogéneas. De hecho, la fMRI está proporcionando fenotipos cerebrales más cerca del efecto de la compleja arquitectura genética de esta enfermedad y, como tal, es probable que caracterice a los marcadores de riesgo. Estos marcadores podrían, en el futuro, proporcionar a la práctica clínica información útil sobre posibles predictores de psicosis, de modo que puedan utilizarse como objetivos de estrategias de prevención para mitigar la trayectoria del desarrollo de la esquizofrenia.

Por otro lado, la metodología de neuroimagen está en rápido progreso con la llegada de las imágenes en campos ultraelevados (Uğurbil, 2018). Además, los datos de neuroimágenes probablemente recibirán un impulso con el análisis multivariado (Kambeitz *et al.*, 2015), por lo que es probable que aumente el uso de neuroimágenes como endofenotipos. Además, el progreso reciente en GWAS ha dado lugar a un renovado optimismo para comprender la arquitectura genética de la esquizofrenia.

Sin embargo, la heterogeneidad de los hallazgos y la falta de estudios longitudinales robustos que comparen a los individuos que posteriormente desarrollan psicosis con sujetos que no lo hacen requieren mayores esfuerzos para obtener más información sobre las correlaciones cerebrales de la esquizofrenia y del riesgo de este trastorno cerebral. Esos esfuerzos también podrían ayudar a suavizar la carga social asociada con esta devastadora enfermedad, que es paradigmática del impacto relevante de las enfermedades psiquiátricas para toda la comunidad.

Referencias

Allen, P., Stephan, K. E., Mechelli, A., Day, F., Ward, N., Dalton, J., Williams, S. C., & McGuire, P. (2010). Cingulate activity and fronto-temporal connectivity in people with

- prodromal signs of psychosis. *NeuroImage*, 49(1), 947-955. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.08.038>
- Amar, S., Shaltiel, G., Mann, L., Shamir, A., Dean, B., Scarr, E., Bersudsky, Y., Belmaker, R. H., & Agam, G. (2008). Possible involvement of post-dopamine D2 receptor signaling components in the pathophysiology of schizophrenia. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 11(2), 197-205. <https://doi.org/10.1017/S1461145707007948>
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5.^a ed.). American Psychiatric Publishing.
- Anticevic, A., Cole, M. W., Repovs, G., Murray, J. D., Brumbaugh, M. S., Winkler, A. M., Savic, A., Krystal, J. H., Pearlson, G. D., & Glahn, D. C. (2014). Characterizing thalamo-cortical disturbances in schizophrenia and bipolar illness. *Cerebral Cortex*, 24(12), 3116-3130. <https://doi.org/10.1093/cercor/bht165>
- Antonucci, L. A., Taurisano, P., Fazio, L., Gelao, B., Romano, R., Quarto, T., Porcelli, A., Mancini, M., Di Giorgio, A., Caforio, G., Pergola, G., Popolizio, T., Bertolino, A., & Blasi, G. (2016). Association of familial risk for schizophrenia with thalamic and medial prefrontal functional connectivity during attentional control. *Schizophrenia Research*, 173(1-2), 23-29. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.03.014>
- Arslan A. (2015). Genes, brains, and behavior: imaging genetics for neuropsychiatric disorders. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 27(2), 81-92. <https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.13080185>
- . (2018). Imaging genetics of schizophrenia in the post-GWAS era. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 80(Pt B), 155-165. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.06.018>
- Barch, D. M., Carter, C. S., Braver, T. S., Sabb, F. W., MacDonald, A., 3, Noll, D. C., & Cohen, J. D. (2001). Selective deficits in prefrontal cortex function in medication-naive patients with schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 58(3), 280-288. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.58.3.280>
- Bearden, C. E., & Freimer, N. B. (2006). Endophenotypes for psychiatric disorders: ready for primetime?. *Trends in Genetics*, 22(6), 306-313. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2006.04.004>
- Beaulieu, J. M., Sotnikova, T. D., Marion, S., Lefkowitz, R. J., Gainetdinov, R. R., & Caron, M. G. (2005). An Akt/beta-arrestin 2/PP2A signaling complex mediates dopaminergic neurotransmission and behavior. *Cell*, 122(2), 261-273. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2005.05.012>
- Beaulieu, J. M., Tirota, E., Sotnikova, T. D., Masri, B., Salahpour, A., Gainetdinov, R. R., Borrelli, E., & Caron, M. G. (2007). Regulation of akt signaling by D2 and D3 dopamine receptors in vivo. *The Journal of Neuroscience*, 27(4), 881-885. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5074-06.2007>
- Benedetti, F., Poletti, S., Radaelli, D., Bernasconi, A., Cavallaro, R., Falini, A., Lorenzi, C., Pirovano, A., Dallaspezia, S., Locatelli, C., Scotti, G., & Smeraldi, E. (2010). Temporal lobe grey matter volume in schizophrenia is associated with a genetic polymorphism influencing glycogen synthase kinase 3- β activity. *Genes, Brain, and Behavior*, 9(4), 365-371. <https://doi.org/10.1111/j.1601-183X.2010.00566.x>

- Bertolino, A., & Blasi, G. (2007). Fisiopatologia e alterazioni funzionali. En P. Pancheri (Ed.). *La schizofrenia* (pp. 259-288). Elsevier Masson.
- . (2009). The genetics of schizophrenia. *Neuroscience*, *164*(1), 288-299. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2009.04.038>
- Bertolino, A., Caforio, G., Petruzzella, V., Latorre, V., Rubino, V., Dimalta, S., Torracco, A., Blasi, G., Quartesan, R., Mattay, V. S., Callicott, J. H., Weinberger, D. R., & Scarabino, T. (2006). Prefrontal dysfunction in schizophrenia controlling for COMT Val158Met genotype and working memory performance. *Psychiatry Research*, *147*(2-3), 221-226. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2006.04.001>
- Bertolino, A., Fazio, L., Caforio, G., Blasi, G., Rampino, A., Romano, R., Di Giorgio, A., Taurisano, P., Papp, A., Pinsonneault, J., Wang, D., Nardini, M., Popolizio, T., & Sadee, W. (2009). Functional variants of the dopamine receptor D2 gene modulate prefrontal-striatal phenotypes in schizophrenia. *Brain: a Journal of Neurology*, *132*, 417-425.
- Bertolino, A., Knable, M. B., Saunders, R. C., Callicott, J. H., Kolachana, B., Mattay, V. S., Bachevalier, J., Frank, J. A., Egan, M., & Weinberger, D. R. (1999). The relationship between dorsolateral prefrontal N-acetylaspartate measures and striatal dopamine activity in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, *45*(6), 660-667. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(98\)00380-1](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(98)00380-1)
- Blasi, G., Goldberg, T. E., Elvevåg, B., Rasetti, R., Bertolino, A., Cohen, J., Alce, G., Zolnick, B., Weinberger, D. R., & Mattay, V. S. (2007). Differentiating allocation of resources and conflict detection within attentional control processing. *The European Journal of Neuroscience*, *25*(2), 594-602. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2007.05283.x>
- Blasi, G., Mattay, V. S., Bertolino, A., Elvevåg, B., Callicott, J. H., Das, S., Kolachana, B. S., Egan, M. F., Goldberg, T. E., & Weinberger, D. R. (2005). Effect of catechol-O-methyltransferase val158met genotype on attentional control. *The Journal of Neuroscience*, *25*(20), 5038-5045. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0476-05.2005>
- Blasi, G., Napolitano, F., Ursini, G., Di Giorgio, A., Caforio, G., Taurisano, P., Fazio, L., Gelao, B., Attrotto, M. T., Colagiorgio, L., Todarello, G., Piva, F., Papazacharias, A., Masellis, R., Mancini, M., Porcelli, A., Romano, R., Rampino, A., Quarto, T., Giulietti, M., ... Bertolino, A. (2013). Association of GSK-3 β genetic variation with GSK-3 β expression, prefrontal cortical thickness, prefrontal physiology, and schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, *170*(8), 868-876. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2012.12070908>
- Blasi, G., Napolitano, F., Ursini, G., Taurisano, P., Romano, R., Caforio, G., Fazio, L., Gelao, B., Di Giorgio, A., Iacovelli, L., Sinibaldi, L., Popolizio, T., Usiello, A., & Bertolino, A. (2011). DRD2/AKT1 interaction on D2 c-AMP independent signaling, attentional processing, and response to olanzapine treatment in schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *108*(3), 1158-1163. <https://doi.org/10.1073/pnas.1013535108>
- Blasi, G., Selvaggi, P., Fazio, L., Antonucci, L. A., Taurisano, P., Masellis, R., Romano, R., Mancini, M., Zhang, F., Caforio, G., Popolizio, T., Apud, J., Weinberger, D. R., & Bertolino, A. (2015). Variation in Dopamine D2 and Serotonin 5-HT2A Receptor Genes is Associated with Working Memory Processing and Response to Treatment with An-

- tipsychotics. *Neuropsychopharmacology*, 40(7), 1600-1608. <https://doi.org/10.1038/npp.2015.5>
- Blasi, G., Taurisano, P., Papazacharias, A., Caforio, G., Romano, R., Lobianco, L., Fazio, L., Di Giorgio, A., Latorre, V., Sambataro, F., Popolizio, T., Nardini, M., Mattay, V. S., Weinberger, D. R., & Bertolino, A. (2010). Nonlinear response of the anterior cingulate and prefrontal cortex in schizophrenia as a function of variable attentional control. *Cerebral Cortex*, 20(4), 837-845. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhp146>
- Bora, E., Yücel, M., & Pantelis, C. (2010). Neurocognitive markers of psychosis in bipolar disorder: a meta-analytic study. *Journal of Affective Disorders*, 127(1-3), 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2010.02.117>
- Brahmbhatt, S. B., Haut, K., Csernansky, J. G., & Barch, D. M. (2006). Neural correlates of verbal and nonverbal working memory deficits in individuals with schizophrenia and their high-risk siblings. *Schizophrenia Research*, 87(1-3), 191-204. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2006.05.019>
- Braus, D. F., Weber-Fahr, W., Tost, H., Ruf, M., & Henn, F. A. (2002). Sensory information processing in neuroleptic-naive first-episode schizophrenic patients: a functional magnetic resonance imaging study. *Archives of general psychiatry*, 59(8), 696-701. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.59.8.696>
- Breier, A., Su, T. P., Saunders, R., Carson, R. E., Kolachana, B. S., de Bartolomeis, A., Weinberger, D. R., Weisenfeld, N., Malhotra, A. K., Eckelman, W. C., & Pickar, D. (1997). Schizophrenia is associated with elevated amphetamine-induced synaptic dopamine concentrations: evidence from a novel positron emission tomography method. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 94(6), 2569-2574. <https://doi.org/10.1073/pnas.94.6.2569>
- Broome, M. R., Matthiasson, P., Fusar-Poli, P., Woolley, J. B., Johns, L. C., Tabraham, P., Bramon, E., Valmaggia, L., Williams, S. C., Brammer, M. J., Chitnis, X., & McGuire, P. K. (2009). Neural correlates of executive function and working memory in the 'at-risk mental state'. *The British Journal of Psychiatry: the Journal of Mental Science*, 194(1), 25-33. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.107.046789>
- Brüne, M., Ozgürdal, S., Ansorge, N., von Reventlow, H. G., Peters, S., Nicolas, V., Tegenthoff, M., Juckel, G., & Lissek, S. (2011). An fMRI study of "theory of mind" in at-risk states of psychosis: comparison with manifest schizophrenia and healthy controls. *NeuroImage*, 55(1), 329-337. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.12.018>
- Callicott, J. H., Bertolino, A., Mattay, V. S., Langheim, F. J., Duyn, J., Coppola, R., Goldberg, T. E., & Weinberger, D. R. (2000). Physiological dysfunction of the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia revisited. *Cerebral Cortex*, 10(11), 1078-1092. <https://doi.org/10.1093/cercor/10.11.1078>
- Callicott, J. H., Egan, M. F., Mattay, V. S., Bertolino, A., Bone, A. D., Verchinski, B., & Weinberger, D. R. (2003). Abnormal fMRI response of the dorsolateral prefrontal cortex in cognitively intact siblings of patients with schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, 160(4), 709-719. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.4.709>
- Cannon, T. D., Cadenhead, K., Cornblatt, B., Woods, S. W., Addington, J., Walker, E., Seid-

- man, L. J., Perkins, D., Tsuang, M., McGlashan, T., & Heinssen, R. (2008). Prediction of psychosis in youth at high clinical risk: a multisite longitudinal study in North America. *Archives of General Psychiatry*, *65*(1), 28-37. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2007.3>
- Cannon, T. D., Glahn, D. C., Kim, J., Van Erp, T. G., Karlsgodt, K., Cohen, M. S., Nuechterlein, K. H., Bava, S., & Shirinyan, D. (2005). Dorsolateral prefrontal cortex activity during maintenance and manipulation of information in working memory in patients with schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, *62*(10), 1071-1080. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.62.10.1071>
- Carlsson, A., Hansson, L. O., Waters, N., & Carlsson, M. L. (1999). A glutamatergic deficiency model of schizophrenia. *The British Journal of Psychiatry. Supplement*, (37), 2-6.
- Carter, C. S., Perlstein, W., Ganguli, R., Brar, J., Mintun, M., & Cohen, J. D. (1998). Functional hypofrontality and working memory dysfunction in schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, *155*(9), 1285-1287. <https://doi.org/10.1176/ajp.155.9.1285>
- Carter, J. D., Bizzell, J., Kim, C., Bellion, C., Carpenter, K. L., Dichter, G., & Belger, A. (2010). Attention deficits in schizophrenia-preliminary evidence of dissociable transient and sustained deficits. *Schizophrenia Research*, *122*(1-3), 104-112. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.03.019>
- Caspi, A., Sugden, K., Moffitt, T. E., Taylor, A., Craig, I. W., Harrington, H., McClay, J., Mill, J., Martin, J., Braithwaite, A., & Poulton, R. (2003). Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*, *301*(5631), 386-389. <https://doi.org/10.1126/science.1083968>
- Castellanos, F. X., & Tannock, R. (2002). Neuroscience of attention-deficit/hyperactivity disorder: the search for endophenotypes. *Nature Reviews. Neuroscience*, *3*(8), 617-628. <https://doi.org/10.1038/nrn896>
- Chang, X., Shen, H., Wang, L., Liu, Z., Xin, W., Hu, D., & Miao, D. (2014). Altered default mode and fronto-parietal network subsystems in patients with schizophrenia and their unaffected siblings. *Brain Research*, *1562*, 87-99. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2014.03.024>
- Chen, J., Lipska, B. K., Halim, N., Ma, Q. D., Matsumoto, M., Melhem, S., Kolachana, B. S., Hyde, T. M., Herman, M. M., Apud, J., Egan, M. F., Kleinman, J. E., & Weinberger, D. R. (2004). Functional analysis of genetic variation in catechol-O-methyltransferase (COMT): effects on mRNA, protein, and enzyme activity in postmortem human brain. *American Journal of Human Genetics*, *75*(5), 807-821. <https://doi.org/10.1086/425589>
- Cocchi, A., & Meneghelli, A. (2012). *Rischio ad esordio psicotico: una sfida che continua. Manuale d'intervento precoce*. Edi-ermes.
- Da Silva Alves, F., Bakker, G., Schmitz, N., Abeling, N., Hasler, G., Van der Meer, J., Nederveen, A., de Haan, L., Linszen, D., & Van Amelsvoort, T. (2013). Dopaminergic modulation of the reward system in schizophrenia: a placebo-controlled dopamine depletion fMRI study. *European Neuropsychopharmacology: the Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, *23*(11), 1577-1586. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2013.06.008>

- Dauvermann, M. R., Whalley, H. C., Romaniuk, L., Valton, V., Owens, D. G., Johnstone, E. C., Lawrie, S. M., & Moorhead, T. W. (2013). The application of nonlinear dynamic causal modelling for fMRI in subjects at high genetic risk of schizophrenia. *NeuroImage*, *73*, 16-29. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.01.063>
- De Bartolomeis, A., Buonaguro, E. F., & Iasevoli, F. (2013). Serotonin-glutamate and serotonin-dopamine reciprocal interactions as putative molecular targets for novel antipsychotic treatments: from receptor heterodimers to postsynaptic scaffolding and effector proteins. *Psychopharmacology*, *225*(1), 1-19. <https://doi.org/10.1007/s00213-012-2921-8>
- De Leeuw, M., Kahn, R. S., & Vink, M. (2015). Fronto-striatal dysfunction during reward processing in unaffected siblings of schizophrenia patients. *Schizophrenia Bulletin*, *41*(1), 94-103. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbu153>
- Delawalla, Z., Csernansky, J. G., & Barch, D. M. (2008). Prefrontal cortex function in nonpsychotic siblings of individuals with schizophrenia. *Biological Psychiatry*, *63*(5), 490-497. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.05.007>
- Durstewitz, D., & Seamans, J. K. (2008). The dual-state theory of prefrontal cortex dopamine function with relevance to catechol-o-methyltransferase genotypes and schizophrenia. *Biological Psychiatry*, *64*(9), 739-749. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.05.015>
- Egan, M. F., Goldberg, T. E., Gscheidle, T., Weirich, M., Rawlings, R., Hyde, T. M., Bigelow, L., & Weinberger, D. R. (2001). Relative risk for cognitive impairments in siblings of patients with schizophrenia. *Biological Psychiatry*, *50*(2), 98-107. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(01\)01133-7](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(01)01133-7)
- Elvevåg, B., Weickert, T., Wechsler, M., Coppola, R., Weinberger, D. R., & Goldberg, T. E. (2002). An investigation of the integrity of semantic boundaries in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *53*(3), 187-198. [https://doi.org/10.1016/s0920-9964\(01\)00202-x](https://doi.org/10.1016/s0920-9964(01)00202-x)
- Emamian, E. S., Hall, D., Birnbaum, M. J., Karayiorgou, M., & Gogos, J. A. (2004). Convergent evidence for impaired AKT1-GSK3beta signaling in schizophrenia. *Nature Genetics*, *36*(2), 131-137. <https://doi.org/10.1038/ng1296>
- Esslinger, C., Englisch, S., Inta, D., Rausch, F., Schirmbeck, F., Mier, D., Kirsch, P., Meyer-Lindenberg, A., & Zink, M. (2012). Ventral striatal activation during attribution of stimulus saliency and reward anticipation is correlated in unmedicated first episode schizophrenia patients. *Schizophrenia Research*, *140*(1-3), 114-121. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.06.025>
- Freyberg, Z., Ferrando, S. J., & Javitch, J. A. (2010). Roles of the Akt/GSK-3 and Wnt signaling pathways in schizophrenia and antipsychotic drug action. *The American Journal of Psychiatry*, *167*(4), 388-396. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2009.08121873>
- Fusar-Poli, P., Bonoldi, I., Yung, A. R., Borgwardt, S., Kempton, M. J., Valmaggia, L., Barale, F., Caverzasi, E., & McGuire, P. (2012). Predicting psychosis: meta-analysis of transition outcomes in individuals at high clinical risk. *Archives of General Psychiatry*, *69*(3), 220-229. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.1472>

- Fusar-Poli, P., Borgwardt, S., Bechdorf, A., Addington, J., Riecher-Rössler, A., Schultze-Lutter, F., Keshavan, M., Wood, S., Ruhrmann, S., Seidman, L. J., Valmaggia, L., Cannon, T., Velthorst, E., De Haan, L., Cornblatt, B., Bonoldi, I., Birchwood, M., McGlashan, T., Carpenter, W., McGorry, P., ... Yung, A. (2013). The psychosis high-risk state: a comprehensive state-of-the-art review. *JAMA Psychiatry, 70*(1), 107-120. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.269>
- Fusar-Poli, P., Broome, M. R., Matthiasson, P., Woolley, J. B., Mechelli, A., Johns, L. C., Tabraham, P., Bramon, E., Valmaggia, L., Williams, S. C., & McGuire, P. (2011). Prefrontal function at presentation directly related to clinical outcome in people at ultrahigh risk of psychosis. *Schizophrenia Bulletin, 37*(1), 189-198. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbp074>
- Fusar-Poli, P., Howes, O. D., Allen, P., Broome, M., Valli, I., Asselin, M. C., Grasby, P. M., & McGuire, P. K. (2010). Abnormal frontostriatal interactions in people with prodromal signs of psychosis: a multimodal imaging study. *Archives of General Psychiatry, 67*(7), 683-691. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.77>
- Gaiteri, C., Ding, Y., French, B., Tseng, G. C., & Sibille, E. (2014). Beyond modules and hubs: the potential of gene coexpression networks for investigating molecular mechanisms of complex brain disorders. *Genes, Brain, and Behavior, 13*(1), 13-24. <https://doi.org/10.1111/gbb.12106>
- Garrity, A. G., Pearlson, G. D., McKiernan, K., Lloyd, D., Kiehl, K. A., & Calhoun, V. D. (2007). Aberrant "default mode" functional connectivity in schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry, 164*(3), 450-457. <https://doi.org/10.1176/ajp.2007.164.3.450>
- Geller, V., Gorzaltsan, I., Shleifer, T., Belmaker, R. H., & Bersudsky, Y. (2005). Clotiapine compared with chlorpromazine in chronic schizophrenia. *Schizophrenia Research, 80*(2-3), 343-347. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2005.07.007>
- Giuliano, A. J., Li, H., Meshulam-Gately, R. I., Sorenson, S. M., Woodberry, K. A., & Seidman, L. J. (2012). Neurocognition in the psychosis risk syndrome: a quantitative and qualitative review. *Current Pharmaceutical Design, 18*(4), 399-415. <https://doi.org/10.2174/138161212799316019>
- Gold, J. M., Waltz, J. A., Prentice, K. J., Morris, S. E., & Heerey, E. A. (2008). Reward processing in schizophrenia: a deficit in the representation of value. *Schizophrenia Bulletin, 34*(5), 835-847. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbn068>
- Goldberg, T. E., Torrey, E. F., Gold, J. M., Bigelow, L. B., Ragland, R. D., Taylor, E., & Weinberger, D. R. (1995). Genetic risk of neuropsychological impairment in schizophrenia: a study of monozygotic twins discordant and concordant for the disorder. *Schizophrenia Research, 17*(1), 77-84. [https://doi.org/10.1016/0920-9964\(95\)00032-h](https://doi.org/10.1016/0920-9964(95)00032-h)
- Gottesman, I. I., McGuffin, P., & Farmer, A. E. (1987). Clinical genetics as clues to the "real" genetics of schizophrenia (a decade of modest gains while playing for time). *Schizophrenia bulletin, 13*(1), 23-47. <https://doi.org/10.1093/schbul/13.1.23>
- Gottesman, I. I., & Gould, T. D. (2003). The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *The American Journal of Psychiatry, 160*(4), 636-645. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.4.636>

- Gottesman, I. I., & Shields, J. (1971). Schizophrenia: geneticism and environmentalism. *Human Heredity*, 21(6), 517-522. <https://doi.org/10.1159/000152447>
- Grace, A. A. (1993). Cortical regulation of subcortical dopamine systems and its possible relevance to schizophrenia. *Journal of Neural Transmission. General Section*, 91(2-3), 111-134. <https://doi.org/10.1007/BF01245228>
- Grimm, O., Heinz, A., Walter, H., Kirsch, P., Erk, S., Haddad, L., Plichta, M. M., Romanczuk-Seiferth, N., Pöhlend, L., Mohnke, S., Mühleisen, T. W., Mattheisen, M., Witt, S. H., Schäfer, A., Cichon, S., Nöthen, M., Rietschel, M., Tost, H., & Meyer-Lindenberg, A. (2014). Striatal response to reward anticipation: evidence for a systems-level intermediate phenotype for schizophrenia. *JAMA Psychiatry*, 71(5), 531-539. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.9>
- Gur, R. E., Turetsky, B. I., Loughhead, J., Snyder, W., Kohler, C., Elliott, M., Pratiwadi, R., Ragland, J. D., Bilker, W. B., Siegel, S. J., Kanes, S. J., Arnold, S. E., & Gur, R. C. (2007). Visual attention circuitry in schizophrenia investigated with oddball event-related functional magnetic resonance imaging. *The American Journal of Psychiatry*, 164(3), 442-449. <https://doi.org/10.1176/ajp.2007.164.3.442>
- Gusnard, D. A., Akbudak, E., Shulman, G. L., & Raichle, M. E. (2001). Medial prefrontal cortex and self-referential mental activity: relation to a default mode of brain function. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98(7), 4259-4264. <https://doi.org/10.1073/pnas.071043098>
- Harrison, P. J. (2015). Recent genetic findings in schizophrenia and their therapeutic relevance. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, 29(2), 85-96. <https://doi.org/10.1177/0269881114553647>
- Harrison, P. J., & Weinberger, D. R. (2005). Schizophrenia genes, gene expression, and neuropathology: on the matter of their convergence. *Molecular Psychiatry*, 10(1), 40-5. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001558>
- Hazlett, E. A., Buchsbaum, M. S., Zhang, J., Newmark, R. E., Glanton, C. F., Zelmanova, Y., Haznedar, M. M., Chu, K. W., Nenadic, I., Kemether, E. M., Tang, C. Y., New, A. S., & Siever, L. J. (2008). Frontal-striatal-thalamic mediodorsal nucleus dysfunction in schizophrenia-spectrum patients during sensorimotor gating. *NeuroImage*, 42(3), 1164-1177. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.05.039>
- Hibar, D. P., Adams, H. H. H., Jahanshad, N., Chauhan, G., Stein, J. L., Hofer, E., Renteria, M. E., Bis, J. C., Arias-Vasquez, A., Ikram, M. K., Desrivieres, S., Vernooij, M. W., Abramovic, L., Alhusaini, S., Amin, N., Andersson, M., Arfanakis, K., Aribisala, B. S., Armstrong, N. J., Athanasiu, L., ... Ikram, M. A. (2017). Novel genetic loci associated with hippocampal volume. *Nature Communications*, 8, 13624. <https://doi.org/10.1038/ncomms13624>
- Hulme, O. J., Whiteley, L., & Shipp, S. (2010). Spatially distributed encoding of covert attentional shifts in human thalamus. *Journal of Neurophysiology*, 104(6), 3644-3656. <https://doi.org/10.1152/jn.00303.2010>
- Ikedo, M., Iwata, N., Suzuki, T., Kitajima, T., Yamanouchi, Y., Kinoshita, Y., Inada, T., & Ozaki, N. (2004). Association of AKT1 with schizophrenia confirmed in a Japanese population. *Biological Psychiatry*, 56(9), 698-700. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.07.023>

- Insel, T., Cuthbert, B., Garvey, M., Heinssen, R., Pine, D. S., Quinn, K., Sanislow, C., & Wang, P. (2010). Research domain criteria (RDoC): toward a new classification framework for research on mental disorders. *The American Journal of Psychiatry*, *167*(7), 748-751. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.09091379>
- Johnstone, E. C., Ebmeier, K. P., Miller, P., Owens, D. G., & Lawrie, S. M. (2005). Predicting schizophrenia: findings from the Edinburgh High-Risk Study. *The British Journal of Psychiatry: the Journal of Mental Science*, *186*, 18-25. <https://doi.org/10.1192/bjp.186.1.18>
- Juckel, G., Schlagenhauf, F., Koslowski, M., Filonov, D., Wüstenberg, T., Villringer, A., Knutson, B., Kienast, T., Gallinat, J., Wrase, J., & Heinz, A. (2006a). Dysfunction of ventral striatal reward prediction in schizophrenic patients treated with typical, not atypical, neuroleptics. *Psychopharmacology*, *187*(2), 222-228. <https://doi.org/10.1007/s00213-006-0405-4>
- Juckel, G., Schlagenhauf, F., Koslowski, M., Wüstenberg, T., Villringer, A., Knutson, B., Wrase, J., & Heinz, A. (2006b). Dysfunction of ventral striatal reward prediction in schizophrenia. *NeuroImage*, *29*(2), 409-416. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.07.051>
- Kahn, R. S., & Keefe, R. S. (2013). Schizophrenia is a cognitive illness: time for a change in focus. *JAMA Psychiatry*, *70*(10), 1107-1112. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.155>
- Kambeitz, J., Kambeitz-Illankovic, L., Leucht, S., Wood, S., Davatzikos, C., Malchow, B., Falkai, P., & Koutsouleris, N. (2015). Detecting neuroimaging biomarkers for schizophrenia: a meta-analysis of multivariate pattern recognition studies. *Neuropsychopharmacology*, *40*(7), 1742-1751. <https://doi.org/10.1038/npp.2015.22>
- Kanazawa, T., Bousman, C. A., Liu, C., & Everall, I. P. (2017). Schizophrenia genetics in the genome-wide era: a review of Japanese studies. *NPJ Schizophrenia*, *3*(1), 27. <https://doi.org/10.1038/s41537-017-0028-2>
- Karch, S., Leicht, G., Giegling, I., Lutz, J., Kunz, J., Buselmeier, M., Hey, P., Spörl, A., Jäger, L., Meindl, T., Pogarell, O., Möller, H. J., Hegerl, U., Rujescu, D., & Mulert, C. (2009). Inefficient neural activity in patients with schizophrenia and nonpsychotic relatives of schizophrenic patients: evidence from a working memory task. *Journal of Psychiatric Research*, *43*(15), 1185-1194. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2009.04.004>
- Karch, S., Leicht, G., Giegling, I., Lutz, J., Kunz, J., Buselmeier, M., Hey, P., Spörl, A., Jäger, L., Meindl, T., Pogarell, O., Möller, H. J., Hegerl, U., Rujescu, D., & Mulert, C. (2009). Inefficient neural activity in patients with schizophrenia and nonpsychotic relatives of schizophrenic patients: evidence from a working memory task. *Journal of Psychiatric Research*, *43*(15), 1185-1194. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2009.04.004>
- Keefe, R. S., Eesley, C. E., & Poe, M. P. (2005). Defining a cognitive function decrement in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, *57*(6), 688-691. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.01.003>
- Kellendonk, C., Simpson, E. H., Polan, H. J., Malleret, G., Vronskaya, S., Winiger, V., Moore, H., & Kandel, E. R. (2006). Transient and selective overexpression of dopamine D2

- receptors in the striatum causes persistent abnormalities in prefrontal cortex functioning. *Neuron*, 49(4), 603-615. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2006.01.023>
- Kerns, J. G., Cohen, J. D., MacDonald, A. W., 3rd, Johnson, M. K., Stenger, V. A., Aizenstein, H., & Carter, C. S. (2005). Decreased conflict- and error-related activity in the anterior cingulate cortex in subjects with schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, 162(10), 1833-1839. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.10.1833>
- Khadka, S., Meda, S. A., Stevens, M. C., Glahn, D. C., Calhoun, V. D., Sweeney, J. A., Tamminga, C. A., Keshavan, M. S., O'Neil, K., Schretlen, D., & Pearlson, G. D. (2013). Is aberrant functional connectivity a psychosis endophenotype? A resting state functional magnetic resonance imaging study. *Biological Psychiatry*, 74(6), 458-466. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.04.024>
- Klosterkötter, J., Hellmich, M., Steinmeyer, E. M., & Schultze-Lutter, F. (2001). Diagnosing schizophrenia in the initial prodromal phase. *Archives of general psychiatry*, 58(2), 158-164. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.58.2.158>
- Koch, S. P., Hägele, C., Haynes, J. D., Heinz, A., Schlagenhauf, F., & Sterzer, P. (2015). Diagnostic classification of schizophrenia patients on the basis of regional reward-related fMRI signal patterns. *PLoS One*, 10(3), e0119089. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0119089>
- Laruelle, M. (1998). Imaging dopamine transmission in schizophrenia. A review and meta-analysis. *The Quarterly Journal of Nuclear Medicine: Official Publication of the Italian Association of Nuclear Medicine (AIMN) [and] the International Association of Radiopharmacology (IAR)*, 42(3), 211-221.
- Li, M., Mo, Y., Luo, X. J., Xiao, X., Shi, L., Peng, Y. M., Qi, X. B., Liu, X. Y., Yin, L. D., Diao, H. B., & Su, B. (2011). Genetic association and identification of a functional SNP at GSK3 β for schizophrenia susceptibility. *Schizophrenia Research*, 133(1-3), 165-171. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.09.013>
- Liddle, P. F., Laurens, K. R., Kiehl, K. A., & Ngan, E. T. (2006). Abnormal function of the brain system supporting motivated attention in medicated patients with schizophrenia: an fMRI study. *Psychological Medicine*, 36(8), 1097-1108. <https://doi.org/10.1017/S0033291706007677>
- Liemburg, E. J., Dlabac-De Lange, J. J., Bais, L., Knegtering, H., van Osch, M. J., Renken, R. J., & Aleman, A. (2015). Neural correlates of planning performance in patients with schizophrenia--relationship with apathy. *Schizophrenia Research*, 161(2-3), 367-375. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.11.028>
- Lord, L. D., Allen, P., Expert, P., Howes, O., Lambiotte, R., McGuire, P., Bose, S. K., Hyde, S., & Turkheimer, F. E. (2011). Characterization of the anterior cingulate's role in the at-risk mental state using graph theory. *NeuroImage*, 56(3), 1531-1539. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.02.012>
- MacDonald, A. W. III, Thermenos, H. W., Barch, D. M., & Seidman, L. J. (2009). Imaging genetic liability to schizophrenia: systematic review of fMRI studies of patients' nonpsychotic relatives. *Schizophrenia Bulletin*, 35(6), 1142-1162. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbn053>
- Manoach D. S. (2003). Prefrontal cortex dysfunction during working memory perfor-

- mance in schizophrenia: reconciling discrepant findings. *Schizophrenia Research*, 60(2-3), 285-298. [https://doi.org/10.1016/s0920-9964\(02\)00294-3](https://doi.org/10.1016/s0920-9964(02)00294-3)
- Manoach, D. S., Press, D. Z., Thangaraj, V., Searl, M. M., Goff, D. C., Halpern, E., Saper, C. B., & Warach, S. (1999). Schizophrenic subjects activate dorsolateral prefrontal cortex during a working memory task, as measured by fMRI. *Biological psychiatry*, 45(9), 1128-1137. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(98\)00318-7](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(98)00318-7)
- Manoach, D. S., Gollub, R. L., Benson, E. S., Searl, M. M., Goff, D. C., Halpern, E., Saper, C. B., & Rauch, S. L. (2000). Schizophrenic subjects show aberrant fMRI activation of dorsolateral prefrontal cortex and basal ganglia during working memory performance. *Biological Psychiatry*, 48, 99-109.
- McGuffin, P., Farmer, A., & Gottesman, I. I. (1987). Is there really a split in schizophrenia? The genetic evidence. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, 150, 581-592. <https://doi.org/10.1192/bjp.150.5.581>
- McGuffin, P., & Gottesman, I. I. (1999). Risk factors for schizophrenia. *The New England Journal of Medicine*, 341(5), 370-372.
- Morey, R. A., Inan, S., Mitchell, T. V., Perkins, D. O., Lieberman, J. A., & Belger, A. (2005). Imaging frontostriatal function in ultra-high-risk, early, and chronic schizophrenia during executive processing. *Archives of General Psychiatry*, 62(3), 254-262. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.62.3.254>
- Nelson, B., Thompson, A., & Yung, A. R. (2013). Not all first-episode psychosis is the same: preliminary evidence of greater basic self-disturbance in schizophrenia spectrum cases. *Early Intervention in Psychiatry*, 7(2), 200-204. <https://doi.org/10.1111/j.1751-7893.2012.00381.x>
- Nielsen, M. Ø., Rostrup, E., Wulff, S., Bak, N., Lublin, H., Kapur, S., & Glenthøj, B. (2012). Alterations of the brain reward system in antipsychotic naïve schizophrenia patients. *Biological Psychiatry*, 71(10), 898-905. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.02.007>
- Norton, N., Williams, H. J., Dwyer, S., Carroll, L., Peirce, T., Moskvina, V., Segurado, R., Nikolov, I., Williams, N. M., Ikeda, M., Iwata, N., Owen, M. J., & O'Donovan, M. C. (2007). Association analysis of AKT1 and schizophrenia in a UK case control sample. *Schizophrenia Research*, 93(1-3), 58-65. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2007.02.006>
- Orliac, F., Naveau, M., Joliot, M., Delcroix, N., Razafimandimby, A., Brazo, P., Dollfus, S., & Delamillieure, P. (2013). Links among resting-state default-mode network, salience network, and symptomatology in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 148(1-3), 74-80. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.05.007>
- Pauly, K., Seiferth, N. Y., Kellermann, T., Ruhrmann, S., Daumann, B., Backes, V., Klosterkötter, J., Shah, N. J., Schneider, F., Kircher, T. T., & Habel, U. (2010). The interaction of working memory and emotion in persons clinically at risk for psychosis: an fMRI pilot study. *Schizophrenia Research*, 120(1-3), 167-176. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2009.12.008>
- Peeters, S. C., Van Bronswijk, S., Van de Ven, V., Gronenschild, E. H., Goebel, R., Van Os, J., Marcelis, M., & Genetic Risk and Outcome of Psychosis. (2015). Cognitive correlates of frontoparietal network connectivity 'at rest' in individuals with differential risk for psychotic disorder. *European Neuropsychopharmacology: the Journal of the Euro-*

- pean College of Neuropsychopharmacology, 25(11), 1922-1932. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2015.08.007>
- Pergola, G., & Suchan, B. (2013). Associative learning beyond the medial temporal lobe: many actors on the memory stage. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 7, 162. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2013.00162>
- Perlstein, W. M., Carter, C. S., Noll, D. C., & Cohen, J. D. (2001). Relation of prefrontal cortex dysfunction to working memory and symptoms in schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, 158(7), 1105-1113. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.158.7.1105>
- Perlstein, W. M., Dixit, N. K., Carter, C. S., Noll, D. C., & Cohen, J. D. (2003). Prefrontal cortex dysfunction mediates deficits in working memory and prepotent responding in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 53(1), 25-38. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(02\)01675-x](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(02)01675-x)
- Pettersson-Yeo, W., Allen, P., Benetti, S., McGuire, P., & Mechelli, A. (2011). Dysconnectivity in schizophrenia: where are we now?. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 35(5), 1110-1124. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2010.11.004>
- Pflueger, M. O., Gschwandtner, U., Stieglitz, R. D., & Riecher-Rössler, A. (2007). Neuropsychological deficits in individuals with an at risk mental state for psychosis-working memory as a potential trait marker. *Schizophrenia Research*, 97(1-3), 14-24. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2007.09.003>
- Polli, F. E., Barton, J. J., Thakkar, K. N., Greve, D. N., Goff, D. C., Rauch, S. L., & Manoach, D. S. (2008). Reduced error-related activation in two anterior cingulate circuits is related to impaired performance in schizophrenia. *Brain: a Journal of Neurology*, 131(Pt 4), 971-986. <https://doi.org/10.1093/brain/awm307>
- Quintana, J., Wong, T., Ortiz-Portillo, E., Marder, S. R., & Mazziotta, J. C. (2004). Anterior cingulate dysfunction during choice anticipation in schizophrenia. *Psychiatry Research*, 132(2), 117-130. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2004.06.005>
- Raichle, M. E., MacLeod, A. M., Snyder, A. Z., Powers, W. J., Gusnard, D. A., & Shulman, G. L. (2001). A default mode of brain function. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98(2), 676-682. <https://doi.org/10.1073/pnas.98.2.676>
- Reiman, E. M., & Caselli, R. J. (1999). Alzheimer's disease. *Maturitas*, 31(3), 185-200. [https://doi.org/10.1016/s0378-5122\(98\)00110-8](https://doi.org/10.1016/s0378-5122(98)00110-8)
- Richiardi, J., Altmann, A., Milazzo, A. C., Chang, C., Chakravarty, M. M., Banaschewski, T., Barker, G. J., Bokde, A. L., Bromberg, U., Büchel, C., Conrod, P., Fauth-Bühler, M., Flor, H., Frouin, V., Gallinat, J., Garavan, H., Gowland, P., Heinz, A., Lemaitre, H., Mann, K. F., ... IMAGEN consortium. (2015). BRAIN NETWORKS. Correlated gene expression supports synchronous activity in brain networks. *Science*, 348(6240), 1241-1244. <https://doi.org/10.1126/science.1255905>
- Riehemann, S., Volz, H. P., Stützer, P., Smesny, S., Gaser, C., & Sauer, H. (2001). Hypofrontality in neuroleptic-naive schizophrenic patients during the Wisconsin Card Sorting Test--a fMRI study. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 251(2), 66-71. <https://doi.org/10.1007/s004060170055>

- Sabb, F. W., Van Erp, T. G., Hardt, M. E., Dapretto, M., Caplan, R., Cannon, T. D., & Bearden, C. E. (2010). Language network dysfunction as a predictor of outcome in youth at clinical high risk for psychosis. *Schizophrenia Research*, *116*(2-3), 173-183. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2009.09.042>
- Salgado-Pineda, P., Junqué, C., Vendrell, P., Baeza, I., Bargalló, N., Falcón, C., & Bernardo, M. (2004). Decreased cerebral activation during CPT performance: structural and functional deficits in schizophrenic patients. *NeuroImage*, *21*(3), 840-847. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2003.10.027>
- Sambataro, F., Blasi, G., Fazio, L., Caforio, G., Taurisano, P., Romano, R., Di Giorgio, A., Gelao, B., Lo Bianco, L., Papazacharias, A., Papolizio, T., Nardini, M., & Bertolino, A. (2010). Treatment with olanzapine is associated with modulation of the default mode network in patients with Schizophrenia. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, *35*(4), 904-912. <https://doi.org/10.1038/npp.2009.192>
- Sambataro, F., Fazio, L., Taurisano, P., Gelao, B., Porcelli, A., Mancini, M., Sinibaldi, L., Ursini, G., Masellis, R., Caforio, G., Di Giorgio, A., Niccoli-Asabella, A., Papolizio, T., Blasi, G., & Bertolino, A. (2013). DRD2 genotype-based variation of default mode network activity and of its relationship with striatal DAT binding. *Schizophrenia Bulletin*, *39*(1), 206-216. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbr128>
- Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. (2014). Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature*, *511*(7510), 421-427. <https://doi.org/10.1038/nature13595>
- Schlösser, R., Gesierich, T., Kaufmann, B., Vucurevic, G., Hunsche, S., Gawehn, J., & Stoeter, P. (2003). Altered effective connectivity during working memory performance in schizophrenia: a study with fMRI and structural equation modeling. *NeuroImage*, *19*(3), 751-763. [https://doi.org/10.1016/s1053-8119\(03\)00106-x](https://doi.org/10.1016/s1053-8119(03)00106-x)
- Schneider, F., Habel, U., Reske, M., Kellermann, T., Stöcker, T., Shah, N. J., Zilles, K., Braus, D. F., Schmitt, A., Schlösser, R., Wagner, M., Frommann, I., Kircher, T., Rapp, A., Meisenzahl, E., Ufer, S., Ruhrmann, S., Thienel, R., Sauer, H., Henn, F. A., ... Gaebel, W. (2007). Neural correlates of working memory dysfunction in first-episode schizophrenia patients: an fMRI multi-center study. *Schizophrenia Research*, *89*(1-3), 198-210. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2006.07.021>
- Schwab, S. G., Hoefgen, B., Hanses, C., Hassenbach, M. B., Albus, M., Lerer, B., Trixler, M., Maier, W., & Wildenauer, D. B. (2005). Further evidence for association of variants in the AKT1 gene with schizophrenia in a sample of European sib-pair families. *Biological Psychiatry*, *58*(6), 446-450. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.05.005>
- Seamans, J. K., & Yang, C. R. (2004). The principal features and mechanisms of dopamine modulation in the prefrontal cortex. *Progress in Neurobiology*, *74*(1), 1-58. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2004.05.006>
- Seidman, L. J., Thermenos, H. W., Poldrack, R. A., Peace, N. K., Koch, J. K., Faraone, S. V., & Tsuang, M. T. (2006). Altered brain activation in dorsolateral prefrontal cortex in adolescents and young adults at genetic risk for schizophrenia: an fMRI study of

- working memory. *Schizophrenia Research*, 85(1-3), 58-72. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2006.03.019>
- Sherman, S. M., & Guillery, R. W. (2006). *Exploring the thalamus and its role in cortical function*. MIT Press.
- Simon, J. J., Cordeiro, S. A., Weber, M. A., Friederich, H. C., Wolf, R. C., Weisbrod, M., & Kaiser, S. (2015). Reward system dysfunction as a neural substrate of symptom expression across the general population and patients with schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 41(6), 1370-1378. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbv067>
- Smieskova, R., Fusar-Poli, P., Allen, P., Bendfeldt, K., Stieglitz, R. D., Drewe, J., Radue, E. W., McGuire, P. K., Riecher-Rössler, A., & Borgwardt, S. J. (2010). Neuroimaging predictors of transition to psychosis-a systematic review and meta-analysis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 34(8), 1207-1222. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2010.01.016>
- Smieskova, R., Marmy, J., Schmidt, A., Bendfeldt, K., Riecher-Russler, A., Walter, M., Lang, U. E., & Borgwardt, S. (2013). Do subjects at clinical high risk for psychosis differ from those with a genetic high risk?-A systematic review of structural and functional brain abnormalities. *Current Medicinal Chemistry*, 20(3), 467-481. <https://doi.org/10.2174/0929867311320030018>
- Smith, S. M., Miller, K. L., Moeller, S., Xu, J., Auerbach, E. J., Woolrich, M. W., Beckmann, C. F., Jenkinson, M., Andersson, J., Glasser, M. F., Van Essen, D. C., Feinberg, D. A., Yacoub, E. S., & Ugurbil, K. (2012). Temporally-independent functional modes of spontaneous brain activity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109(8), 3131-3136. <https://doi.org/10.1073/pnas.1121329109>
- Souza, R. P., Romano-Silva, M. A., Lieberman, J. A., Meltzer, H. Y., Wong, A. H., & Kennedy, J. L. (2008). Association study of GSK3 gene polymorphisms with schizophrenia and clozapine response. *Psychopharmacology*, 200(2), 177-186. <https://doi.org/10.1007/s00213-008-1193-9>
- Sullivan, P. F. (2012). Puzzling over schizophrenia: schizophrenia as a pathway disease. *Nature Medicine*, 18(2), 210-211. <https://doi.org/10.1038/nm.2670>
- Tan, H. Y., Choo, W. C., Fones, C. S., & Chee, M. W. (2005). fMRI study of maintenance and manipulation processes within working memory in first-episode schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, 162(10), 1849-1858. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.10.1849>
- Tan, H. Y., Nicodemus, K. K., Chen, Q., Li, Z., Brooke, J. K., Honea, R., Kolachana, B. S., Straub, R. E., Meyer-Lindenberg, A., Sei, Y., Mattay, V. S., Callicott, J. H., & Weinberger, D. R. (2008). Genetic variation in AKT1 is linked to dopamine-associated prefrontal cortical structure and function in humans. *The Journal of Clinical Investigation*, 118(6), 2200-2208. <https://doi.org/10.1172/JCI34725>
- Tan, H. Y., Nicodemus, K. K., Chen, Q., Li, Z., Brooke, J. K., Honea, R., Kolachana, B. S., Straub, R. E., Meyer-Lindenberg, A., Sei, Y., Mattay, V. S., Callicott, J. H., & Weinberger, D. R. (2008). Genetic variation in AKT1 is linked to dopamine-associated prefrontal cortical structure and function in humans. *The Journal of Clinical Investigation*, 118(6), 2200-2208. <https://doi.org/10.1172/JCI34725>

- Tan, H. Y., Sust, S., Buckholz, J. W., Mattay, V. S., Meyer-Lindenberg, A., Egan, M. F., Weinberger, D. R., & Callicott, J. H. (2006). Dysfunctional prefrontal regional specialization and compensation in schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, *163*(11), 1969-1977. <https://doi.org/10.1176/ajp.2006.163.11.1969>
- Tang, J., Liao, Y., Song, M., Gao, J. H., Zhou, B., Tan, C., Liu, T., Tang, Y., Chen, J., & Chen, X. (2013). Aberrant default mode functional connectivity in early onset schizophrenia. *PloS One*, *8*(7), e71061. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0071061>
- Thermenos, H. W., Seidman, L. J., Breiter, H., Goldstein, J. M., Goodman, J. M., Poldrack, R., Faraone, S. V., & Tsuang, M. T. (2004). Functional magnetic resonance imaging during auditory verbal working memory in nonpsychotic relatives of persons with schizophrenia: a pilot study. *Biological Psychiatry*, *55*(5), 490-500. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2003.11.014>
- Thiselton, D. L., Vladimirov, V. I., Kuo, P. H., McClay, J., Wormley, B., Fanous, A., O'Neill, F. A., Walsh, D., Van den Oord, E. J., Kendler, K. S., & Riley, B. P. (2008). AKT1 is associated with schizophrenia across multiple symptom dimensions in the Irish study of high density schizophrenia families. *Biological Psychiatry*, *63*(5), 449-457. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.06.005>
- Tohen, M., Strakowski, S. M., Zarate, C., Jr, Hennen, J., Stoll, A. L., Suppes, T., Faedda, G. L., Cohen, B. M., Gebre-Medhin, P., & Baldessarini, R. J. (2000). The McLean-Harvard first-episode project: 6-month symptomatic and functional outcome in affective and nonaffective psychosis. *Biological Psychiatry*, *48*(6), 467-476. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(00\)00915-x](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(00)00915-x)
- Toulopoulou, T., Goldberg, T. E., Mesa, I. R., Picchioni, M., Rijdsdijk, F., Stahl, D., Cherny, S. S., Sham, P., Faraone, S. V., Tsuang, M., Weinberger, D. R., Seidman, L. J., & Murray, R. M. (2010). Impaired intellect and memory: a missing link between genetic risk and schizophrenia?. *Archives of General Psychiatry*, *67*(9), 905-913. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.99>
- Uğurbil, K. (2018). Imaging at ultrahigh magnetic fields: history, challenges, and solutions. *NeuroImage*, *168*, 7-32. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.07.007>
- Usiello, A., Baik, J. H., Rougé-Pont, F., Picetti, R., Dierich, A., LeMeur, M., Piazza, P. V., & Borrelli, E. (2000). Distinct functions of the two isoforms of dopamine D2 receptors. *Nature*, *408*(6809), 199-203. <https://doi.org/10.1038/35041572>
- Van der Werf, Y. D., Scheltens, P., Lindeboom, J., Witter, M. P., Uylings, H. B., & Jolles, J. (2003). Deficits of memory, executive functioning and attention following infarction in the thalamus; a study of 22 cases with localised lesions. *Neuropsychologia*, *41*(10), 1330-1344. [https://doi.org/10.1016/s0028-3932\(03\)00059-9](https://doi.org/10.1016/s0028-3932(03)00059-9)
- Wagner, G., Koch, K., Schachtzabel, C., Schultz, C. C., Gaser, C., Reichenbach, J. R., Sauer, H., Bär, K. J., & Schlösser, R. G. (2013). Structural basis of the fronto-thalamic dysconnectivity in schizophrenia: a combined DCM-VBM study. *NeuroImage. Clinical*, *3*, 95-105. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2013.07.010>
- Walton, E., Geisler, D., Lee, P. H., Hass, J., Turner, J. A., Liu, J., Sponheim, S. R., White, T., Wassink, T. H., Roessner, V., Gollub, R. L., Calhoun, V. D., & Ehrlich, S. (2014). Prefron-

- tal inefficiency is associated with polygenic risk for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 40(6), 1263-1271. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbt174>
- Walton, E., Turner, J., Gollub, R. L., Manoach, D. S., Yendiki, A., Ho, B. C., Sponheim, S. R., Calhoun, V. D., & Ehrlich, S. (2013). Cumulative genetic risk and prefrontal activity in patients with schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 39(3), 703-711. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbr190>
- Wang, L., Alpert, K. I., Calhoun, V. D., Cobia, D. J., Keator, D. B., King, M. D., Kogan, A., Landis, D., Tallis, M., Turner, M. D., Potkin, S. G., Turner, J. A., & Ambite, J. L. (2016). SchizConnect: Mediating neuroimaging databases on schizophrenia and related disorders for large-scale integration. *NeuroImage*, 124(Pt B), 1155-1167. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.06.065>
- Wang, M., Vijayraghavan, S., & Goldman-Rakic, P. S. (2004). Selective D2 receptor actions on the functional circuitry of working memory. *Science*, 303(5659), 853-856. <https://doi.org/10.1126/science.1091162>
- Weickert, T. W., Goldberg, T. E., Gold, J. M., Bigelow, L. B., Egan, M. F., & Weinberger, D. R. (2000). Cognitive impairments in patients with schizophrenia displaying preserved and compromised intellect. *Archives of General Psychiatry*, 57(9), 907-913. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.57.9.907>
- Weinberger D. R. (1987). Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Archives of general psychiatry*, 44(7), 660-669. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1987.01800190080012>
- Weinberger, D. R., Egan, M. F., Bertolino, A., Callicott, J. H., Mattay, V. S., Lipska, B. K., Berman, K. F., & Goldberg, T. E. (2001). Prefrontal neurons and the genetics of schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 50(11), 825-844. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(01\)01252-5](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(01)01252-5)
- Weiss, E. M., Golaszewski, S., Mottaghy, F. M., Hofer, A., Hausmann, A., Kemmler, G., Kremser, C., Brinkhoff, C., Felber, S. R., & Fleischhacker, W. W. (2003). Brain activation patterns during a selective attention test—a functional MRI study in healthy volunteers and patients with schizophrenia. *Psychiatry Research*, 123(1), 1-15. [https://doi.org/10.1016/s0925-4927\(03\)00019-2](https://doi.org/10.1016/s0925-4927(03)00019-2)
- Weiss, E. M., Siedentopf, C., Golaszewski, S., Mottaghy, F. M., Hofer, A., Kremser, C., Felber, S., & Fleischhacker, W. W. (2007). Brain activation patterns during a selective attention test—a functional MRI study in healthy volunteers and unmedicated patients during an acute episode of schizophrenia. *Psychiatry Research*, 154(1), 31-40. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2006.04.009>
- Welsh, R. C., Chen, A. C., & Taylor, S. F. (2010). Low-frequency BOLD fluctuations demonstrate altered thalamocortical connectivity in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 36(4), 713-722. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbn145>
- Whalley, H. C., Hall, L., Romaniuk, L., Macdonald, A., Lawrie, S. M., Sussmann, J. E., & McIntosh, A. M. (2015). Impact of cross-disorder polygenic risk on frontal brain activation with specific effect of schizophrenia risk. *Schizophrenia Research*, 161(2-3), 484-489. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.10.046>
- Whalley, H. C., Simonotto, E., Marshall, I., Owens, D. G., Goddard, N. H., Johnstone, E. C.,

- & Lawrie, S. M. (2005). Functional disconnectivity in subjects at high genetic risk of schizophrenia. *Brain: a Journal of Neurology*, *128*(Pt 9), 2097-2108. <https://doi.org/10.1093/brain/awh556>
- Whalley, H. C., Simonotto, E., Moorhead, W., McIntosh, A., Marshall, I., Ebmeier, K. P., Owens, D. G., Goddard, N. H., Johnstone, E. C., & Lawrie, S. M. (2006). Functional imaging as a predictor of schizophrenia. *Biological Psychiatry*, *60*(5), 454-462. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.11.013>
- White, N. M. (2011). Reward: What is it? How can it be inferred from behavior?. En J. A. Gottfried (edit.). *Neurobiology of sensation and reward* (pp. 45-60). CRC Press/Taylor & Francis.
- Whitfield-Gabrieli, S., Thermenos, H. W., Milanovic, S., Tsuang, M. T., Faraone, S. V., McCarley, R. W., Shenton, M. E., Green, A. I., Nieto-Castanon, A., LaViolette, P., Wojcik, J., Gabrieli, J. D., & Seidman, L. J. (2009). Hyperactivity and hyperconnectivity of the default network in schizophrenia and in first-degree relatives of persons with schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *106*(4), 1279-1284. <https://doi.org/10.1073/pnas.0809141106>
- Wolf, D. H., Satterthwaite, T. D., Kantrowitz, J. J., Katchmar, N., Vandekar, L., Elliott, M. A., & Ruparel, K. (2014). Amotivation in schizophrenia: integrated assessment with behavioral, clinical, and imaging measures. *Schizophrenia Bulletin*, *40*(6), 1328-1337. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbu026>
- Wood, S. J., Reniers, R. L., & Heinze, K. (2013). Neuroimaging findings in the at-risk mental state: a review of recent literature. *Canadian Journal of Psychiatry. Revue Canadienne de Psychiatrie*, *58*(1), 13-18. <https://doi.org/10.1177/070674371305800104>
- Woodberry, K. A., Giuliano, A. J., & Seidman, L. J. (2008). Premorbid IQ in schizophrenia: a meta-analytic review. *The American Journal of Psychiatry*, *165*(5), 579-587. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2008.07081242>
- Yung, A. R., & McGorry, P. D. (1996). The prodromal phase of first-episode psychosis: past and current conceptualizations. *Schizophrenia Bulletin*, *22*(2), 353-370. <https://doi.org/10.1093/schbul/22.2.353>
- Yung, A. R., Phillips, L. J., Yuen, H. P., Francey, S. M., McFarlane, C. A., Hallgren, M., & McGorry, P. D. (2003). Psychosis prediction: 12-month follow up of a high-risk ("prodromal") group. *Schizophrenia Research*, *60*(1), 21-32. [https://doi.org/10.1016/s0920-9964\(02\)00167-6](https://doi.org/10.1016/s0920-9964(02)00167-6)
- Yung, A. R., Yuen, H. P., McGorry, P. D., Phillips, L. J., Kelly, D., Dell'Olio, M., Francey, S. M., Cosgrave, E. M., Killackey, E., Stanford, C., Godfrey, K., & Buckby, J. (2005). Mapping the onset of psychosis: the comprehensive assessment of at-risk mental states. *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, *39*(11-12), 964-971. <https://doi.org/10.1080/j.1440-1614.2005.01714.x>
- Zhang, Y., Bertolino, A., Fazio, L., Blasi, G., Rampino, A., Romano, R., Lee, M. L., Xiao, T., Papp, A., Wang, D., & Sadée, W. (2007). Polymorphisms in human dopamine D2 receptor gene affect gene expression, splicing, and neuronal activity during working memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *104*(51), 20552-20557. <https://doi.org/10.1073/pnas.0707106104>

Zikopoulos, B., & Barbas, H. (2012). Pathways for emotions and attention converge on the thalamic reticular nucleus in primates. *The Journal of Neuroscience: the Official Journal of the Society for Neuroscience*, 32(15), 5338-5350. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4793-11.2012>

VIII. Alteraciones del sistema inmune asociadas a la esquizofrenia

LILIANA MARCELA MONTILLA RODRÍGUEZ*

LILIANA SÁNCHEZ LERMA**

DOI: <https://doi.org/10.52501/cc.242.07>

Resumen

La esquizofrenia afecta a hombres y mujeres por igual, sin embargo hay diferencias en la edad de inicio y en la presentación clínica entre ambos sexos: los hombres pueden mostrar síntomas más temprano, las mujeres pueden desarrollar la enfermedad más tarde. Se ha sugerido una contribución genética significativa, pero no puede explicar completamente la esquizofrenia, y los factores ambientales también juegan un papel crucial. Además se ha prestado atención a las infecciones maternas durante el embarazo como posibles desencadenantes de la enfermedad. La exposición prenatal a infecciones virales se ha asociado con un mayor riesgo de esquizofrenia en la descendencia, destacando el papel del sistema inmunitario en la patogénesis de la enfermedad. Ciertas citoquinas proinflamatorias pueden modular funciones cerebrales relacionadas con las emociones y el comportamiento, lo cual sugiere un papel potencial de la inflamación en la fisiopatología de la enfermedad. Alteraciones en genes relacionados con el sistema inmunitario, como el complejo mayor de histocompatibilidad, también pueden influir en la susceptibilidad a la esquizofrenia. La pandemia de COVID-19 ha planteado preocupaciones adicionales sobre su posible impacto en la salud mental, incluida la esquizofrenia. La respuesta inmune prenatal puede tener consecuencias a largo plazo en el desarrollo del cerebro fetal, lo que

* Doctora en Ciencias de la Salud. Profesora de la Universidad Cooperativa de Colombia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0917-4288>

** Doctora en Ciencias de la Salud. Profesora de la Universidad Cooperativa de Colombia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7024-3874>

aumentaría el riesgo de trastornos psiquiátricos en la descendencia. Así, la influencia de factores genéticos y ambientales, en particular la respuesta inmune prenatal, es fundamental en la aparición de la esquizofrenia. Comprender mejor estos mecanismos podría llevar al desarrollo de estrategias más eficaces para la prevención y el tratamiento, así como a la detección temprana de personas en riesgo.

Palabras clave: *Esquizofrenia, genética, respuesta inmune, prevención.*

Introducción

La esquizofrenia es un trastorno neuropsiquiátrico complejo con una etiología multifactorial que integra factores genéticos, ambientales y alteraciones inmunológicas. Recientes investigaciones han destacado el papel del sistema inmune en su desarrollo, particularmente la interacción entre citoquinas proinflamatorias y el sistema nervioso central, así como el impacto de infecciones maternas durante el embarazo. Estas condiciones pueden influir en procesos clave como la sinaptogénesis y la plasticidad neuronal, afectando el neurodesarrollo. Además, factores como predisposición genética, complicaciones obstétricas y alteraciones metabólicas subrayan la naturaleza heterogénea de la enfermedad. Comprender estos mecanismos es crucial para identificar intervenciones tempranas y avanzar en el tratamiento de la esquizofrenia, un trastorno con implicaciones profundas para los pacientes y su entorno.

Origen de la esquizofrenia

La esquizofrenia es una condición heterogénea compleja con una patogénesis múltiple que perjudica el funcionamiento mental y social de las personas que la padecen, con un impacto no solo en el paciente sino también en familiares y amigos cercanos (Escamilla-Orozco, 2021). Muchos estudios de investigación se han enfocado en comprender cómo los genes o los factores ambientales afectan la maduración del cerebro e incrementan el riesgo de

trastornos del neurodesarrollo: retraso mental, problemas de aprendizaje, problemas neurosensoriales, disfunción y anomalías cerebrales estructurales. Estudios han demostrado que la enfermedad se presenta de igual forma en ambos sexos, con la diferencia de que en los hombres es más frecuente antes de los 20 años y en las mujeres durante la década de los 20. (Ellman *et al.*, 2010; Ramírez-Jirano, 2019).

La etiología de la esquizofrenia es extremadamente compleja, se cree que es el resultado de la combinación de factores genéticos y el medioambiente (Richetto & Meyer, 2021). La historia familiar de esquizofrenia es un factor de riesgo muy importante. Así mismo, se han vinculado factores perinatales que incluyen el medioambiente, las alteraciones prenatales y las complicaciones obstétricas, como las infecciones maternas. Otros factores de riesgo, pero que son hipotéticos, son el lugar de nacimiento, el estrato socioeconómico, y algunos estudios sugieren que los nacimientos en temporada de invierno/primavera se asocian con mayor riesgo de padecer esquizofrenia (Gapp *et al.*, 2016; Grayson & Guidotti, 2018).

Sistema Inmune y esquizofrenia

En años más recientes, con el entendimiento más profundo del sistema inmune y la inmunogenética de las enfermedades relacionadas con la inmunidad, el interés por la esquizofrenia se ha centrado en este tópico (Uphergrove & Barnes, 2014). Recordemos que nuestro sistema inmunológico va mucho más allá de “defendernos contra lo desconocido”. Nuestro sistema inmune es capaz de reconocer lo propio y desconocer lo extraño, de iniciar respuestas inmunes al activar células que respetan nuestros antígenos propios y activan líneas celulares que son capaces de aprender a quién atacar, de enseñar a otras células a hacerlo y, además, de recordar a quién atacar durante toda nuestra vida. Las células tienen en su superficie proteínas de identificación que son moléculas que identifican las células y que el sistema inmune reconoce como propias.

En el sistema inmune adaptativo los linfocitos B y T son protagonistas, los linfocitos T helper o ayudadores producen una gran cantidad de citoquinas, como el factor de necrosis tumoral (TFN), interferón gamma (IFN)

e interleuquinas que median muchos procesos de la respuesta inmune, como la IL-2, que es un proinflamatorio (Toche, 2012).

Citoquinas y sistema nervioso

Las citoquinas y otras moléculas del sistema inmune son esenciales para el desarrollo y el buen funcionamiento del sistema nervioso central (SNC), ya que tienen a cargo la neurogénesis, la neurotransmisión, la remodelación sináptica, en conclusión, son mediadores entre el sistema inmune y el SNC. Las citoquinas son proteínas que pueden ser pro o antiinflamatorias y están involucradas tanto en la inmunidad innata como en la adaptativa (Ramírez-Jirano *et al.*, 2019).

Hay algunas hipótesis que relacionan las citoquinas con la predisposición a sufrir de esquizofrenia, esto debido a una exposición de la madre en embarazo a una infección viral que interfiera con el desarrollo normal del cerebro a causa de la respuesta inmune frente a esta infección. Se ha postulado que el proceso inflamatorio es clave en la patogénesis de la esquizofrenia, debido a la activación inmune prenatal. De esta manera, se han relacionado algunas de las citoquinas proinflamatorias (TNF- α , IL-1 β e IL-6) en la modulación de las funciones del sistema nervioso relacionadas con alteraciones afectivas, emocionales y sociales en sujetos con esquizofrenia (Ramírez-Jirano *et al.*, 2019).

Infecciones por virus de la influenza, el herpes simple, citomegalovirus y otras no virales como la toxoplasmosis que aumentan la proteína C reactiva en las madres, han mostrado ese tipo de relación. Esta teoría coge más fuerza debido a la baja evidencia del paso transplacentario de algunos virus (Brown & Derkits, 2010; Kępińska *et al.*, 2020)

Al ser esenciales para la sinaptogénesis y la plasticidad del cerebro en el adulto, una infección viral durante la gestación afectaría el balance de las citoquinas y su función normal en el sistema nervioso central, y aunque esto pudiera tener un efecto directo también puede tener efecto durante el desarrollo y aun después de la adolescencia, periodo de cambio y plasticidad neuronal. No se puede asegurar que el incremento de las citoquinas se deba

a un proceso autoinmune, pero sí que es un proceso que se activa después de una inflamación (Khandaker *et al.*, 2015).

Contrario a lo que se pensaba: que el cerebro era un órgano inmunológicamente privilegiado gracias a la barrera hematoencefálica, estudios actuales han mostrado que la inflamación aumenta la permeabilidad de la barrera hematoencefálica y permite la entrada de componentes del sistema inmune. Se debe tener en cuenta que el 10% de la masa celular del cerebro está compuesta por la microglía, que deriva del sistema hematopoyético, y que en respuesta a inflamación sistémica, la microglía libera citoquinas. Por ejemplo, si la madre llegase a sufrir influenza durante la primera mitad del embarazo, esto aumentaría tres veces el riesgo de que su hijo pueda desarrollar esquizofrenia; si la exposición llegase a ocurrir en el primer trimestre, el riesgo aumentaría 7 veces, esto debido a que los anticuerpos maternos IgG atraviesan la placenta, lo cual puede afectar el desarrollo cerebral fetal (Brown *et al.*, 2004; Khandaker *et al.*, 2015; Mor *et al.*, 2017).

Así mismo, Brown *et al.* (2004) realizaron un estudio en el que el 20% de los sujetos que fueron clínica y serológicamente documentados con exposición en el útero a la rubéola fueron diagnosticados con esquizofrenia. Igualmente, anticuerpos maternos tipo IgG contra HSV-2 y *Toxoplasma gondii* se asociaron con un riesgo significativamente elevado de psicosis en la descendencia (Brown & Derkits, 2010). Otros estudios han demostrado asociaciones entre esquizofrenia y exposición prenatal a polio, varicela-zoster y sarampión (Brown *et al.*, 2004)

Khandaker *et al.* (2012) encontraron que no solamente se aumenta el riesgo de esquizofrenia con infecciones en el periodo prenatal, sino que infecciones virales del SNC en recién nacidos se asocian con riesgo de psicosis no afectivas en adultos, e incrementarían la probabilidad de sufrir esquizofrenia (Fuhler, 2020.)

Estudios de los últimos 20 años han demostrado la interacción entre el sistema inmune, la inflamación sistémica, el cerebro y los cambios que ocasiona en cuanto a comportamiento, estado anímico y cognición. La estimulación del sistema inmune de la madre durante el embarazo incrementa interleuquinas importantes, como la gran familia de la IL-1, que consta de 7 proteínas: IL-1a, IL-1b, IL-18, IL-33, IL-36a, IL-36b, IL-36g, que tienen papel proinflamatorio. Estas interleuquinas son pleiotrópicas, también tie-

nen función inmunoregulatoria y hematopoyética y están muy ligadas a la inmunidad innata, por ejemplo, pueden inducir a la producción de proteína C reactiva por estímulo a la hipófisis que, a su vez, conlleva a la producción de cortisol. La IL-6 activa las células T y promueve la síntesis de la proteína C reactiva (Brown & Derkits, 2010).

Otra interleuquina asociada a esquizofrenia es la IL-8. Altos niveles maternos de IL-8 se han relacionado con corioamnionitis en infecciones durante el embarazo (Brown *et al.*, 2004; Ellman *et al.*, 2010). La exposición fetal a los aumentos en IL-8 se asoció con un significativo incremento en el volumen de LCR ventricular, disminución del volumen de la corteza entorrinal izquierda y la corteza cingulada posterior derecha de algunos pacientes con esquizofrenia (Ellman *et al.*, 2010). El agrandamiento ventricular es posiblemente la anomalía neuromorfológica mejor replicada en esquizofrenia y neurodesarrollo. Otras afecciones como la preeclampsia, obesidad y anemia, que aumentan el riesgo para esquizofrenia, se asocian con las elevaciones en IL-8 (Kępińska *et al.*, 2020).

El TNF- α es otra citoquina proinflamatoria con funciones muy importantes en la inmunidad y es producida por macrófagos y monocitos, LT, adipocitos y células musculares lisas. De igual forma, la elevación de algunos títulos de anticuerpos también se ha asociado a la esquizofrenia. Un estudio demostró que el incremento de la anticardiolipina IgG y títulos de autoanticuerpos del receptor N-metil-D-aspartato fueron más prevalentes en pacientes con esquizofrenia, aunque estas apreciaciones no son muy claras todavía (Kroken *et al.*, 2019).

La estimulación del sistema inmune de la madre durante el embarazo incrementa el número de neuronas dopaminérgicas en el mesencéfalo del feto. Hay que recordar que en la aparición de la enfermedad tiene relevancia la hiperactividad dopaminérgica, bien por exceso de producción de dopamina, por fallos en su eliminación o por un exceso de receptores dopaminérgicos (Müller & Schwarz, 2010). La secreción excesiva crónica de citoquinas podría causar concentraciones anormales de GABA y dopamina, debido al cambio en receptores específicos para estas sustancias vistas en los pacientes esquizofrénicos. Algunas drogas como la cocaína y las anfetaminas provocan alteraciones en las vías dopaminérgicas dando como resultado cuadros psicóticos semejantes a la esquizofrenia (Ellman *et al.*, 2010).

Muchos estudios han demostrado la relación que existe entre la herencia y la esquizofrenia, mostrando que la predisposición genética como resultado de polimorfismos en citoquinas proinflamatorias puede estar vinculada con una mayor probabilidad de desarrollar esquizofrenia (Barron *et al.*, 2017). Existen alteraciones del genoma entre las que se destacan el gen *DISC1*, con funciones importantes en la etapa del neurodesarrollo temprano y en procesos de regulación sináptica, y el gen de neuregulina 1 (*NRG1*), con funciones similares a los de los neurotransmisores y que regula varios procesos del neurodesarrollo afines a la migración neuronal, la mielinización y la plasticidad sináptica. Mutaciones en estos genes sugieren una relación importante con la desregulación inmune en la esquizofrenia (Tomppo *et al.*, 2009; Zhang *et al.*, 2017).

El complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) en el cromosoma 6 en aproximadamente 108 regiones contiene genes relacionados con la presentación del antígeno y mediadores de inflamación (Khandaker *et al.*, 2015), codifica múltiples genes que participan en la inmunidad, como los genes del antígeno leucocitario humano (HLA) y el componente del complemento 4 (C4), además de potenciadores relacionados con linajes de linfocitos B (líneas CD19 y CD20) involucrados en inmunidad adquirida/adaptativa (Canetta & Brown, 2012; Kępińska *et al.*, 2020). La infección prenatal y la resultante respuesta de citoquinas pueden modificar la función del MHC en individuos que están genéticamente predispuestos, lo que generaría una plasticidad sináptica reducida muy relacionada con la fisiopatología de este trastorno (Brown & Derkits, 2010).

Otra hipótesis que intenta explicar la etiología de la esquizofrenia es la de la microglía. En cuanto a esta hipótesis, se habla de que el exceso en producción de citoquinas inflamatorias activaría la microglía del cerebro, y que una vez activada esta liberaría citoquinas proinflamatorias que podrían causar degeneración neuronal. Algunos autores proponen que el estado hipoglutamatérgico y el daño del N-metil-d-aspartato (NMDAR) vistos en esquizofrenia son resultados de esta acción (Nakazawa & Sapkota, 2020).

Autoinmunidad

Al parecer la autoinmunidad también es un factor importante en la esquizofrenia, esto se deduce por los altos niveles de autoanticuerpos en sangre, líquido cefalorraquídeo y cerebro en pacientes esquizofrénicos. Las mismas moléculas proinflamatorias que se elevan en esquizofrenia se elevan en pacientes con lupus eritematoso sistémico. Desórdenes metabólicos también se han asociado a la esquizofrenia; por ejemplo, se sabe que el estrés oxidativo juega un papel importante en la exagerada producción de componentes inflamatorios. En estos desórdenes se requiere gran consumo de ATP, lo que hace que se aumente la gluconeogénesis, se alteren los niveles de cortisol y se aumente el depósito de grasa en tejidos; estos desordenes se han asociado a pacientes con esquizofrenia (Upthegrove & Khandaker, 2019). Una de las mayores comorbilidades vinculadas a esta enfermedad es el síndrome metabólico, sobrepeso y diabetes tipo II (Rahmoune *et al.*, 2013).

Influenza y COVID-19

Por otro lado, la infección por influenza y NMDAR comparten un ligando, lo que sugiere una base molecular por la supuesta homología estructural que podría conllevar la clave de la autoinmunidad NMDAR que ocurre después de la infección (Kępińska *et al.*, 2020). Lo anterior también se ha observado en la encefalitis autoinmune donde la frecuencia en psicosis es mayor en presencia de autoanticuerpos anti-NMDAR relacionados con esa enfermedad (Tsutsui *et al.*, 2012).

La enfermedad por coronavirus-2019 (COVID-19) causada por el SARS-CoV-2 es un problema de salud mundial que en su forma grave se caracteriza por ser un trastorno hiperinflamatorio, inmunomediado y desencadenado por la infección viral; razón por la cual es razonable esperar una interferencia con el desarrollo normal del embarazo. En estudios anteriores acerca de brotes infecciosos se demostró la asociación de la activación inmune materna (AIM) con la esquizofrenia como consecuencia de una infección, lo que podría extrapolarse a la actual pandemia por SARS-CoV2. Así,

se ha de tener en cuenta que la AIM que altera la actividad de las microglías desencadena una poda sináptica excesiva y podría ocasionar en el futuro mayor reactividad hacia factores que generen estrés y a la alteración del funcionamiento de las neuronas dopaminérgicas. Estos tópicos requieren que se continúe con las investigaciones, con el fin de determinar si la infección de gestantes por SARS-CoV2 y los cambios epigenéticos están implicados en la mayor probabilidad de desarrollar esquizofrenia (Falla-Castillo *et al.*, 2022).

Finalmente, gracias al avance de la inmunogenética y la relación con esas enfermedades cada día hay más aproximaciones a la etiología de la esquizofrenia. El estudio acerca de la exposición prenatal a la infección, la susceptibilidad genética, el medioambiente y la activación de los mecanismos moleculares subyacentes son cruciales para comprender mejor la fisiopatología de este trastorno y para caracterizar personas en etapas tempranas con trastornos psicóticos.

Conclusiones

La esquizofrenia, una enfermedad mental compleja que afecta profundamente el funcionamiento individual y social en donde la interacción entre factores genéticos y ambientales, como la respuesta inmune prenatal, desempeña un papel crucial en su etiología. Estudios revelan la influencia de la historia familiar, factores perinatales y la activación inmune en el desarrollo de la enfermedad. Investigaciones recientes se enfocan en la relación entre el sistema inmune y el sistema nervioso central, sugiriendo un papel de las citoquinas proinflamatorias. La pandemia de COVID-19 también plantea preocupaciones sobre su impacto en la salud mental y el riesgo de esquizofrenia en la descendencia. Este entendimiento más profundo puede guiar el desarrollo de enfoques terapéuticos y preventivos más efectivos, así como la identificación temprana de individuos en riesgo.

Referencias

- Barron, H., Hafizi, S., Andrezza, A., & Mizrahi, R. (2017). Neuroinflammation and oxidative stress in psychosis and psychosis risk. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(3), 651. <https://doi.org/10.3390/ijms18030651>
- Brown, A. S., & Derkits, E. J. (2010). Prenatal infection and schizophrenia: a review of epidemiologic and translational studies. *American Journal of Psychiatry*, 167(3), 261-280. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2009.09030361>
- Brown, A. S., Hooton, J., Schaefer, C. A., Zhang, H., Petkova, E., Babulas, V., Perrin, M., Gorman, J. M., & Susser, E. S. (2004). Elevated maternal interleukin-8 levels and risk of schizophrenia in adult offspring. *The American Journal of Psychiatry*, 161(5), 889-895. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.5.889>
- Canetta, S. E., & Brown, A. S. (2012). Prenatal Infection, Maternal Immune Activation, And Risk For Schizophrenia. *Translational Neuroscience*, 3(4), 320-327. <https://doi.org/10.2478/s13380-012-0045-6>
- Ellman, L. M., Deicken, R. F., Vinogradov, S., Kremen, W. S., Poole, J. H., Kern, D. M., Tsai, W. Y., Schaefer, C. A., & Brown, A. S. (2010). Structural brain alterations in schizophrenia following fetal exposure to the inflammatory cytokine interleukin-8. *Schizophrenia Research*, 121(1-3), 46-54. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.05.014>
- Ernst, A., Sharma, A. N., Elased, K. M., Guest, P. C., Rahmoune, H., & Bahn, S. (2013). Diabetic db/db mice exhibit central nervous system and peripheral molecular alterations as seen in neurological disorders. *Translational psychiatry*, 3(5), e263. <https://doi.org/10.1038/tp.2013.42>
- Escamilla-Orozco, R. I., Becerra-Palars, C., Armendáriz-Vázquez, Y., Corlay-Noriega, I. S., Herrera-Estrella, M. A., Llamas-Núñez, R. E., Meneses-Luna, Ó., Quijada-Gaytán, J. M., Reyes-Madrigal, F., Rosado-Franco, A., Rosel-Vales, M., & Saucedo-Uribe, E. (2021). Tratamiento de la esquizofrenia en México: recomendaciones de un panel de expertos. *Gaceta Médica de Mexico*, 157(Sup. 4), S1-S12. <https://doi.org/10.24875/GMM.M21000501>
- Falla-Castillo, M. L., Fabian-Alfaro, A. C., Estrella-Saavedra, S. N., Eslava-Díaz, J. C., & Cruz-Briceno, M. N. (2022). Prenatal SARS-CoV-2 stress as a risk factor for schizophrenia. *Revista Médica de Trujillo*, 17(2), 62-67. <https://doi.org/10.17268/rmt.2022.v17i2.4567>
- Fuhler, G. M. (2020). The immune system and microbiome in pregnancy. *Best Practice & Research. Clinical Gastroenterology*, 44-45, 101671. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2020.101671>
- Gapp, K., Bohacek, J., Grossmann, J., Brunner, A. M., Manuella, F., Nanni, P., & Mansuy, I. M. (2016). Potential of environmental enrichment to prevent transgenerational effects of paternal trauma. *Neuropsychopharmacology*, 41(11), 2749-2758. <https://doi.org/10.1038/npp.2016.87>
- Grayson, D. R., & Guidotti, A. (2018). DNA methylation in animal models of psychosis. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, 157, 105-132. <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2017.12.012>

- Kępińska, A. P., Iyegbe, C. O., Vernon, A. C., Yolken, R., Murray, R. M., & Pollak, T. A. (2020). Schizophrenia and influenza at the centenary of the 1918-1919 spanish influenza pandemic: mechanisms of psychosis risk. *Frontiers in Psychiatry, 11*. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00072>
- Khandaker, G. M., Cousins, L., Deakin, J., Lennox, B. R., Yolken, R., & Jones, P. B. (2015). Inflammation and immunity in schizophrenia: implications for pathophysiology and treatment. *The Lancet Psychiatry, 2*(3), 258-270. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(14\)00122-9](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(14)00122-9)
- Khandaker, G. M., Zimbron, J., Dalman, C., Lewis, G., & Jones, P. B. (2012). Childhood infection and adult schizophrenia: A meta-analysis of population-based studies. *Schizophrenia Research, 139*(1-3), 161-168. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.05.023>
- Kroken, R. A., Sommer, I. E., Steen, V. M., Dieset, I., & Johnsen, E. (2019). Constructing the immune signature of schizophrenia for clinical use and research; an integrative review translating descriptives into diagnostics. *Frontiers in Psychiatry, 9*, 753. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00753>
- Mor, G., Aldo, P., & Alvero, A. B. (2017). The unique immunological and microbial aspects of pregnancy. *Nature Reviews. Immunology, 17*(8), 469-482. <https://doi.org/10.1038/nri.2017.64>
- Müller, N., & Schwarz, M. J. (2010). Immune system and schizophrenia. *Current Immunology Reviews, 6*(3), 213-220. <https://doi.org/10.2174/157339510791823673>
- Nakazawa, K., & Sapkota, K. (2020). The origin of NMDA receptor hypofunction in schizophrenia. *Pharmacology & Therapeutics, 205*, 107426. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2019.107426>
- Ramírez-Jirano, L. J., Velasco-Ramírez, S. F., Pérez-Carranza, G. A., Domínguez-Díaz, C., & Bitzer-Quintero, O. K. (2019). Citocinas y sistema nervioso: relación con la esquizofrenia. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social, 57*(2), 107-112. <https://biblat.unam.mx/hevila/RevistaMedicadelInstitutoMexicanodelSeguroSocial/2019/vol57/no2/9.pdf>
- Richetto, J., & Meyer, U. (2021). Epigenetic modifications in schizophrenia and related disorders: molecular scars of environmental exposures and source of phenotypic variability. *Biological Psychiatry, 89*(3), 215-226. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2020.03.008>
- Toche, P. P. (2012). Vision panorámica del sistema inmune. *Revista Médica Clínica Las Condes, 23*(4), 446-457.
- Tomppo, L., Hennah, W., Miettunen, J., Järvelin, M.-R., Veijola, J., Ripatti, S., Lahermo, P., Lichtermann, D., Peltonen, L., & Ekelund, J. (2009). Association of variants in *DISC1* with psychosis-related traits in a large population cohort. *Archives of General Psychiatry, 66*(2), 134-141. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2008.524>
- Tsutsui, K., Kanbayashi, T., Tanaka, K., Boku, S., Ito, W., Tokunaga, J., Mori, A., Hishikawa, Y., Shimizu, T., & Nishino, S. (2012). Anti-NMDA-receptor antibody detected in encephalitis, schizophrenia, and narcolepsy with psychotic features. *BMC Psychiatry, 12*, 37. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-12-37>
- Upthegrove, R., & Barnes, N. M. (2014). The immune system and schizophrenia: an up-

- date for clinicians. *Advances in Psychiatric Treatment*, 20(2), 83-91. <https://doi.org/10.1192/apt.bp.113.011452>
- Upthegrove, R., & Khandaker, G.M. (2019). Cytokines, oxidative stress and cellular markers of inflammation in schizophrenia. En G. Khandaker, U. Meyer, P. Jones (eds). *Neuroinflammation and schizophrenia* (pp.49-96). Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/7854_2018_88
- Zhang, Z., Huang, J., Shen, Y., & Li, R. (2017). BACE1-dependent neuregulin-1 signaling: an implication for schizophrenia. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 10, 302. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2017.00302>

IX. Tratamiento en la esquizofrenia

ESTHER JUÁREZ CORTES*

MARÍA EVELINA TORRES GARCÍA**

JULIO CÉSAR MORALES MEDINA***

JOSÉ VICENTE NEGRETE DÍAZ****

DOI: <https://doi.org/10.52501/cc.242.09>

Resumen

La esquizofrenia es una enfermedad mental para la cual se requiere de un tratamiento farmacológico, pero también de un complemento no farmacológico como terapias cognitivas conductuales, cuyo objetivo es conocer las conductas y creencias sobre la enfermedad, así como apoyar para que no se abandone el tratamiento farmacológico. El tratamiento farmacológico empleado dependerá de la eficacia de los fármacos, así como de la dosis empleada, que esta influenciada por la farmacodinamia y farmacocinética de cada fármaco. Estos fármacos tienen efectos secundarios que afectan la salud de los pacientes. Todo este conjunto de proceso toma importancia en el paciente, pues puede influir en la continuidad del tratamiento o en el abandono de este.

Palabras clave: *Esquizofrenia, antipsicóticos, terapia cognitivo conductual.*

* Maestra en Ciencias Químico-Biológicas. Profesora de tiempo parcial en la Universidad de Guanajuato, México. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0408-4531>

** Doctora en Ciencias Médicas. Departamento de Biomédicina, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Puebla, Puebla, Mexico.

*** Candidata a Doctora en Investigación en Medicina. Profesora de tiempo parcial definitivo en la Universidad de Guanajuato, México. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0408-4531>

**** Doctor en Ciencias Fisiológicas y Doctor en Neurociencia y Biología del Comportamiento. Profesor de Tiempo Completo Titular en la Universidad de Guanajuato, México. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3891-8493> ; correspondencia: jv.negrete@ugto.mx

Introducción

La esquizofrenia es un trastorno mental complejo y crónico que afecta a millones de personas en todo el mundo. Su tratamiento, debido a la naturaleza multifacética de la enfermedad, requiere un enfoque integral que abarque aspectos biológicos, psicológicos y sociales. Las estrategias terapéuticas empleadas buscan no solo el control de los síntomas psicóticos, sino también la prevención de recaídas y la mejora del funcionamiento adaptativo del paciente, favoreciendo su integración en la comunidad. Estas estrategias incluyen tanto tratamientos farmacológicos como no farmacológicos, siendo el uso combinado de ambos, junto con la orientación y el apoyo familiar, crucial para el manejo eficaz de la esquizofrenia. En este contexto, se exploran diferentes tratamientos farmacológicos, como los antipsicóticos de primera y segunda generación, y enfoques terapéuticos no farmacológicos, como la terapia cognitivo-conductual, que pueden ofrecer resultados significativos en el bienestar del paciente. Este trabajo revisa las principales estrategias utilizadas en el tratamiento de la esquizofrenia, evaluando su efectividad y los desafíos asociados con su implementación.

Estrategias terapéuticas

El tratamiento de la esquizofrenia implica un enfoque biológico, psicológico y social. Inevitablemente, todos estos aspectos tendrán que ser abordados en alguna medida en alguno de los momentos evolutivos de la enfermedad. Con frecuencia se consulta al médico en las primeras fases del trastorno, antes de que los pacientes sean remitidos al psiquiatra. Su tratamiento requiere una aproximación multidisciplinaria y coordinada. Una vez establecido el diagnóstico, es importante proporcionar información al paciente y a sus familiares en cuanto a la etiología, curso esperado y tratamientos disponibles (American Psychiatric Association, 1998). Las estrategias terapéuticas pueden ser farmacológicas y no farmacológicas. El objetivo de las estrategias terapéuticas, además de detectar los síntomas, es prevenir recaídas y aumentar el funcionamiento adaptativo y la integración del paciente a la comunidad (Dellazizzo *et al.*, 2020; Patel *et al.*, 2014).

Tratamiento no farmacológico

Dadas las características del trastorno, se aconseja que la farmacoterapia se acompañe con tratamiento no farmacológico, como la psicoterapia. Se recomienda o se emplea la terapia cognitivo-conductual esta comúnmente es individual, debe existir una relación empática y no amenazante. La terapia cognitivo-conductual consiste en conocer las creencias del paciente sobre los síntomas y su mecanismo natural de afrontarlos. El terapeuta puede guiar al paciente para que afronte y desarrolle perspectivas cognitivas racionales. Con la terapia se busca modificar sus creencias sobre los síntomas y el enfoque/retribución. El enfoque/retribución es una estrategia para las alucinaciones auditivas persistentes que consiste en que el terapeuta alienta al paciente a elaborar en detalle la experiencia con la alucinación con el objetivo de que se atribuya a una fuente interna. La finalidad del terapeuta es que los síntomas o experiencias psicóticas se vean como una respuesta al estrés de la vida (Dickerson & Lehman, 2011; Stevović *et al.*, 2022).

Tratamiento farmacológico

A principios del siglo xx, las terapias utilizadas consistían básicamente en las denominadas *terapias estimulantes*, como la piritoterapia mediante paludización, la aplicación de tuberculina o la inducción de abscesos con trementina; o las *terapias de choque*, como las duchas con agua helada, comas insulínicas o cardiazólicos y, principalmente, electroshock. Algunos tratamientos farmacológicos fueron utilizados desde finales del siglo xix, pero no eran específicos y no resolvían el problema; así pues, se utilizaban el opio, la morfina, la cocaína, el hachís, la codeína, el hidrato de cloral y los bromuros (Álamo *et al.*, 2000; Escamilla *et al.*, 2021).

En la esquizofrenia es indispensable el uso de antipsicóticos para los síntomas psicóticos, y este tratamiento es de largo plazo; para mantener la estabilidad, es importante tomar en cuenta los predictores de un mal diagnóstico, como las anfetaminas, estimulantes del sistema nervioso central, abuso del alcohol (Patel *et al.*, 2014; Takeuchi *et al.*, 2011). Para un diagnós-

tico diferencial se recomienda realizar algunas pruebas de laboratorio, como tomografías, resonancias, electroencefalogramas, etc. (Hasan *et al.*, 2017; Shoeibi *et al.*, 2021). Es importante considerar algunos aspectos generales, como crear un plan de tratamiento de acuerdo con el paciente y que involucre a familiares y otras personas cercanas al paciente; la medicación debe ser gradual e iniciar desde la dosis efectiva más baja; en pacientes con episodios múltiples puede ajustarse la dosis tan rápido como se tolere; se debe seleccionar el antipsicótico en función de la salud mental y estado somático del paciente tomando en cuenta los efectos secundarios (motores, metabólicos, cardiovasculares); de ser posible, el antipsicótico administrado en la fase aguda también podría emplearse en la fase de mantenimiento, entre otros aspectos para la elección de tratamiento (Hasan *et al.*, 2017). Los algoritmos son un consenso basado en la experiencia clínica de un grupo de expertos, sin embargo, las guías protocolizadas podrían ser más óptimas en el empleo de los antipsicóticos. Las guías y estudios resaltan qué medicamentos elegir, dosis, tiempo de espera antes de cambiar de fármaco, la elección de la dosis en los primeros episodios y en caso de resistencia, por lo que destaca su apego científico (Heimann, 2015; Takeuchi *et al.*, 2021). El proyecto de algoritmo de medicamentos de Texas plantea 6 pasos para estructurar el plan terapéutico del paciente, aquí se propone lo siguiente:

- Fase 1: Dadas las características del trastorno se recomienda que la farmacoterapia se acompañe con tratamiento no farmacológico; por ejemplo, usando terapia cognitivo-conductual, que bien puede ser individual o grupal, y donde siempre debe existir una relación empática y no amenazante.
- Fase 2: si en la fase 1 no hay efecto entonces pasamos a esta fase, que consiste en emplear otro antipsicótico de primera generación (APG) o antipsicótico de segunda generación (ASG).
- Fase 3: si continuamos sin efecto se opta por esta fase, que consiste en monoterapia con clozapina con monitoreo de glóbulos sanguíneos; si se produce agranulocitosis se debe suspender la clozapina.
- Fase 4: si aún no hay efecto, en esta etapa se sugiere que se combine la clozapina con un antipsicótico de primera generación, o con uno de segunda generación o con terapia electroconvulsiva.

Fase 5: en esta etapa se recomienda probar un antipsicótico de primera o segunda generación no empleado.

Fase 6: si a pesar de haber probado las demás etapas seguimos sin cambio, entonces se recomienda combinación de la terapia en la siguiente nomenclatura: antipsicóticos de primera y segunda generación, terapia electroconvulsiva con antipsicótico de primera generación, estabilizantes del humor con antipsicóticos de primera o segunda generación.

Estudios sobre efectividad

Diversas revisiones comparan la efectividad de los antipsicóticos de primera y segunda generación. Los antipsicóticos de segunda generación presentan mayor eficacia que los de primera generación; dentro del grupo de fármacos de segunda generación la clozapina es la que actúa con amplio espectro sobre los síntomas de la esquizofrenia. La desventaja de los antipsicóticos de segunda generación sobre los de primera generación son los efectos secundarios, como los desórdenes metabólicos: incremento en el peso, elevación del colesterol y glucosa entre otros (Gómez-Revuelta *et al.*, 2020; Krause *et al.*, 2018; Rummel-Kluge *et al.*, 2010). En la tabla 1 se muestran los síntomas y el fármaco antipsicótico empleado en los tratamientos de pacientes esquizofrénicos y que se han recaudado en los metaanálisis.

Aunque la elección del fármaco depende de la eficacia, también se deben considerar la elección de la dosis y la fase en que se inicia la farmacoterapia. En las guías y algoritmos, en la fase inicial de la esquizofrenia se recomienda usar fármacos de baja potencia y dosis menores; para la fase aguda la elección del fármaco es indistinta, pero no se emplea la clozapina y la dosis es variante dependiendo del fármaco empleado, y va de 10 mg a 1g al día. El amplio espectro de las dosis depende mucho de su farmacodinamia y de la farmacocinética de cada fármaco, en los estudios sobre las dosis se muestra que el haloperidol responde a dosis bajas (Davis & Chen, 2004; Heimann, 2015, Lähteenvuo *et al.*, 2021).

Tabla 1. Comparación de la eficacia de los antipsicóticos sobre los síntomas de la esquizofrenia

	Efectividad del fármaco (+)			
	Primera generación		Segunda generación	
Síntomas psicóticos	Perfenazina	+	Amisuprida	++
	Haloperidol	+	Aripiprazol	++
			Clozapina	++
			Olanzapina	++
			Quetiapina	++
Síntomas negativos	Haloperidol	+	Amisuprida	++
			Clozapina	++
			Olanzapina	++
			Risperidona	++
Cognición	Haloperidol	+	Clozapina	++
	Perfanizina	+	Olanzapina	++
			Quetiapina	++
			Risperidona	++
Síntomas del estado de ánimo	Haloperidol	+	Amisulprida	++
			Aripiprazol	++
			Clozapina	++
			Olanzapina	++
			Quetiapina	++
Complicaciones relacionadas con la enfermedad y disturbios del comportamiento			Clozapina	++
			Olanzapina	+
Tratamiento y resistencia farmacológico	Clorpromazina	+	Clozapina	+

Nota: Se presenta la efectividad de los fármacos antipsicóticos de primera generación contra segunda generación estudiados en ensayos clínicos. Adaptada de "Pharmacological treatment schizophrenia: a critical review of the pharmacology and clinical effects of current and future therapeutic agents", por S. Miyamoto, N. Miyake, L. Larskog, W. W. Fleischhackey, y J. A. Lieberman, 2012, *Molecular Psychiatry*, 17, 1206-1227.

Mecanismo de acción

Modulación por receptores dopaminérgicos. El mecanismo de acción de los fármacos antipsicóticos se basa en la hipótesis de desregulación de la neurotransmisión en el circuito dopaminérgico, con un exceso de actividad dopaminérgica en la vía mesolímbica y una disminución en la señalización dopaminérgica en la vía mesocortical. El receptor dopaminérgico D2 es el blanco terapéutico para los efectos antipsicóticos. El bloqueo total o parcial del receptor es con dosis nanomolares de los fármacos antipsicóticos (Miyamoto *et al.*, 2012). Se sugiere que los antipsicóticos de primer y segundo orden comparten el mecanismo molecular de bloqueo en los receptores dopaminérgicos D2.

Los antipsicóticos de segunda generación tienen baja incidencia de los síntomas extrapiramidales a dosis terapéuticas, como la clozapina y quetiapina.

Modulación de los receptores serotoninérgicos. El bloqueo de los receptores serotoninérgicos 5HT_{2A} aumentan la transmisión dopaminérgica en la vía nigroestriatal, lo que reduce el riesgo de los efectos extrapiramidales, mejora los síntomas negativos del deterioro cognitivo a través de la liberación de dopamina, acetilcolina o ambos en la corteza prefrontal; esta hipótesis se aplica a clozapina, risperidona, quetiapina (Grinchii & Dremencov, 2020; Miyamoto *et al.*, 2012).

Modulación del receptor NMDA. Los antipsicóticos de primera y segunda generación antagonizan las consecuencias de la hipofunción del receptor de NMDA, principalmente olanzapina y clozapina.

Afinidad a receptores

La estructura química de los antipsicóticos contribuye a la afinidad y potencia. Las fenotiacidas (clorpromazina, prometazina) y tioxiantenos (flupentixol) son clasificados como antipsicóticos de primera generación y bloquean los receptores dopaminérgicos D₂ en las vías mesocorticales y mesolímbicas. La estructura del haloperidol es una butirofenona, produce un mínimo de sedación; algunos pacientes pueden ser más propensos a desarrollar Síndrome extrapiramidal (SEP), sin embargo, en la práctica los pacientes esquizofrénicos son frecuentemente tratados con butirofenonas por su selectividad dopaminérgica y efectos colaterales tardíos. La clozapina es una dibenzodiazepinas, que presenta mayor selectividad por los receptores 5HT y muscarínicos, y aunque puede unirse al receptor D₂ lo hace con menor afinidad, lo que podría explicar la casi ausencia de síntomas extrapiramidales; las bezosiazoles (risperidona, iloperidona y paliperidona) y los indoles (ziprasidona y sertindol) son antagonistas de los receptores dopaminérgicos D₂, pero la risperidona tiene mayor afinidad por receptores serotoninérgicos 5HT_{2A}. La dibenzodiazepina y tianobenzodiazepina tienen afinidad por receptores de dopamina mesolímbicos que por los receptores presentes en la vía nigroestriatal y mesocortical. La característica de la clozapina es que tiene afinidad mesolímbica, sin riesgo a desarrollar sín-

Tabla 2. *Fármacos antipsicóticos*

Antipsicótico	Clase química	Clase farmacológica	Ki (nM)					
			D2	5 HT2A	H1	5 HT2C	M1	$\alpha 1$
Clorpromazina	Fenotiazinas	Típico	1.2	8	6	25	NA	0.28
Haloperidol	Butirofenonas	Típico	0.7	45	440	10000	1500	6
Tiotixeno	Tioxantenos	Típico	0.15	50	4	1400	NA	11
Pimozide	Difenilbutilpiperidinas	Típico	1.4	19	692	3350	NA	19.7
Clozapina	Dibenzodiazepina	Atípico	125	12	6	8	1.9	7
Olanzapina	Tianobenzodiazepina	Atípico	11	4	7	11	2	19
Quetiapina	Dibenzotioazepina	Atípico	160	220	11	615	120	7
Loxapina	Dibenzoxazepina	Típico	9.8	7.7	7	9.5	NA	31
Ziprasidona	Indol	Atípico	5	0.4	50	1	1000	11
Risperidona	Benzisoxazoles	Atípico	3	0.5	20	25	10000	0.7

Nota: En esta tabla se presenta la afinidad de los fármacos expresada como Ki en concentraciones nanomolares en los diferentes receptores. Adaptada de "Structural contribution of antipsychotic drugs to their therapeutic profiles and metabolic side effects", por S. Jafari, F. Fernandez-Enright, y F. Huang, 2012, *Journal of Neurochemistry*, 120(3), 371-384 (<https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2011.07590.x>)

tomas extrapiramidales y la unión a diferentes receptores como los de dopamina D2, D1 serotoninérgicos 5HT2A y 5HT2C, adrenérgicos $\alpha 1$ y $\alpha 2$, muscarínicos M1, e histaminérgicos H1 (Alamri *et al.*, 2022; Jafari *et al.*, 2012). En la tabla 2 se muestra la afinidad de los fármacos típicos (primera generación) y atípicos (segunda generación) a los receptores dopaminérgicos, serotoninérgicos, adrenérgicos, histaminérgicos y muscarínicos.

Efectos adversos

Los fármacos antipsicóticos generan efectos secundarios en los pacientes esquizofrénicos. Los antipsicóticos de segunda generación ocasionan modificaciones en el sistema endocrino, como hiperprolactinemia en el 87% de los pacientes tratados con risperidona o paliperidona; también se observa disfunción sexual, disminución de la libido, irregularidades menstruales. En el sistema cardiovascular se presenta hipotensión; los pacientes tratados con clozapina, iloperidona y ziprasidona modifican la actividad eléctrica del corazón al observar una prolongación del QTc; se presenta aumento de peso corporal e incremento de los niveles séricos de triglicéridos y coleste-

rol. Los antipsicóticos de primera generación ocasionan efectos adversos en el sistema nervioso, como la distonía, acatisia o disforia, pseudoparkinsonismo, discinesias y falta de regulación de la temperatura corporal (Patel *et al.*, 2014; Rognoni *et al.*, 2021).

Conclusión

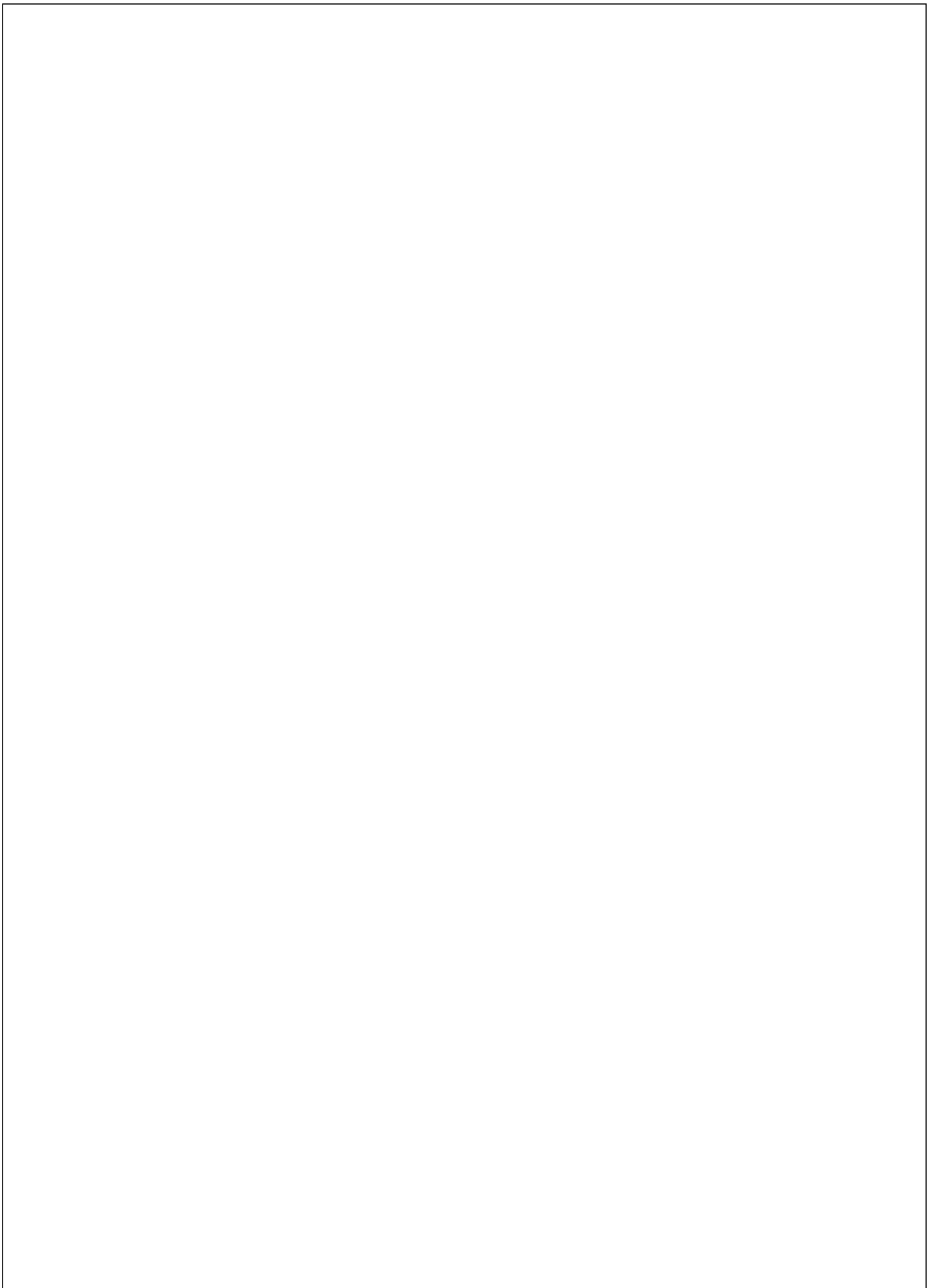
Es importante que los pacientes esquizofrénicos combinen la farmacoterapia con la psicoterapia para el éxito de la terapia, aunque es muy recomendable el uso de los fármacos de segunda generación, entre ellos la clozapina. Los efectos secundarios generados por estos medicamentos pueden llevar al paciente a abandonar el tratamiento, por lo que es muy importante seguir trabajando en el desarrollo de fármacos que actúen en la mejora de los síntomas de la esquizofrenia y reduzcan los efectos secundarios para evitar la polifarmacia.

Bibliografía

- Alamo, C., Lopez-Munoz, F., & Cuenca, E. (1996). Antipsicóticos atípicos: perfil receptoral. En C. García Ribera (ed.). *Nuevos antipsicóticos atípicos* (pp. 1-24). Masson S. A.
- Alamri, A. S., Alhomrani, M., Alsanie, W. F., Alyami, H., Shakya, S., Habeeballah, H., Alamri, A., Alzahrani, O., Alzahrani, A. S., Alkhatabi, H. A., Felimban, R. I., Alhabeeb, A. A., Raafat, B. M., Refat, M. S., & Gaber, A. (2022). Enhancement of haloperidol binding affinity to dopamine receptor via forming a charge-transfer complex with picric acid and 7,7,8,8-tetracyanoquinodimethane for improvement of the antipsychotic efficacy. *Molecules*, 27(10), 3295. <https://doi.org/10.3390/molecules27103295>
- American Psychiatric Association. (1998). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders DSM IV* (4.ª ed.). Masson.
- Davis, J. M., & Chen, N. (2004). Dose response and dose equivalence of antipsychotics. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 24(2), 192-208.
- Dellazizzo, L., Potvin, S., Luigi, M., & Dumais, A. (2020). Evidence on virtual reality-based therapies for psychiatric disorders: meta-review of meta-analyses. *Journal of Medical Internet Research*, 22(8), e20889. <https://doi.org/10.2196/20889>
- Dickerson, F. B., & Lehman, A. F. (2011). Evidence-based psychotherapy for schizophrenia: 2011 update. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 199(8), 520-526. <https://doi.org/10.1097/NMD.0b013e318225ee78>
- Escamilla-Orozco, Raúl I., Becerra-Palars, Claudia, Armendáriz-Vázquez, Yolanda, Cor-

- lay-Noriega, Irma SY., Herrera-Estrella, Miguel A., Llamas-Núñez, Rosalba E., Mene-
ses-Luna, Óscar, Quijada-Gaytán, Juan M., Reyes-Madrugal, Francisco, Rosado-Fran-
co, Arsenio, Rosel-Vales, Mauricio, & Saucedo-Urbe, Erasmo. (2021). Tratamiento de
la esquizofrenia en México: recomendaciones de un panel de expertos. *Gaceta Mé-
dica de México*, 157(Sup. 4), S1-S12. <https://doi.org/10.24875/gmm.m21000501>
- Gómez-Revuelta, M., Pelayo-Terán, J. M., Juncal-Ruiz, M., Vázquez-Bourgon, J., Suárez-
Pinilla, P., Romero-Jiménez, R., Setién Suero, E., Ayesa-Arriola, R., & Crespo-Facorro,
B. (2020). Antipsychotic treatment effectiveness in first episode of psychosis: PAFIP
3-Year Follow-Up randomized clinical trials comparing haloperidol, olanzapine, ris-
peridone, aripiprazole, quetiapine, and ziprasidone. *The International Journal of
Neuropsychopharmacology*, 23(4), 217-229. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyaa004>
- Grinchii, D., & Dremencov, E. (2020). Mechanism of action of atypical antipsychotic
drugs in mood disorders. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(24), 9532.
<https://doi.org/10.3390/ijms21249532>
- Hasan, A., Falkai, P., Wobrock, T., Lieberman, J., Glenthøj, B., Gattaz, W. F., Thibaut, F.,
Möller, H. J., & WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Schizophrenia. (2017).
World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biolo-
gical treatment of schizophrenia-a short version for primary care. *International
Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, 21(2), 82-90. <https://doi.org/10.1080/13651501.2017.1291839>
- Heimann Navarra, C. (2015). Antipsicóticos en esquizofrenia: revisión de guías internacio-
nales actuales. *Revista de la Asociación Española de Neuropsiquiatría*, 35(125), 79-91.
- Jafari, S., Fernandez-Enright, F., & Huang, X. F. (2012). Structural contributions of an-
tipsychotic drugs to their therapeutic profiles and metabolic side effects. *Journal of
Neurochemistry*, 120(3), 371-384. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2011.07590.x>
- Krause, M., Zhu, Y., Huhn, M., Schneider-Thoma, J., Bighelli, I., Chaimani, A., & Leucht, S.
(2018). Efficacy, acceptability, and tolerability of antipsychotics in children and
adolescents with schizophrenia: a network meta-analysis. *European Neuropsycho-
pharmacology*, 28(6), 659-674. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2018.03.008>
- Lähteenvuo, M., & Tiihonen, J. (2021). Antipsychotic polypharmacy for the manage-
ment of schizophrenia: evidence and recommendations. *Drugs*, 81(11), 1273-1284.
<https://doi.org/10.1007/s40265-021-01556-4>
- Miyamoto, S., Miyake, N., Jarskog, L., Fleischhacker, W. W., & Lieberman, J. A. (2012).
Pharmacological treatment schizophrenia: a critical review of the pharmacology
and clinical effects of current and future therapeutic agents. *Molecular Psychiatry*,
17, 1206-1227.
- Patel, K. R., Cherian, J., Gohil, K., & Atkinson, D. (2014). Schizophrenia: overview and
treatment options. *P&T*, 39(9), 638-645.
- Rognoni, C., Bertolani, A., & Jommi, C. (2021). Second-generation antipsychotic drugs
for patients with schizophrenia: systematic literature review and meta-analysis of
metabolic and cardiovascular side effects. *Clinical Drug Investigation*, 41(4), 303-
319. <https://doi.org/10.1007/s40261-021-01000-1>
- Rummel-Kluge, C., Komossa, K., Schwarz, S., Hunger, H., Schmid, F., Lobos, C. A., Kiss-
ling, W., Davis, J. M., & Leucht, S. (2010). Head-to-head comparisons of metabolic

- side effects of second generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia Research*, 123(2-3), 225-233. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.07.012>
- Shoeibi, A., Sadeghi, D., Moridian, P., Ghassemi, N., Heras, J., Alizadehsani, R., Khadem, A., Kong, Y., Nahavandi, S., Zhang, Y. D., & Gorriz, J. M. (2021). automatic diagnosis of schizophrenia in EEG signals using CNN-LSTM Models. *Frontiers in Neuroinformatics*, 15, 777977. <https://doi.org/10.3389/fninf.2021.777977>
- Stevović, L. I., Repišti, S., Radojčić, T., Sartorius, N., Tomori, S., Džubur Kulenović, A., Popova, A., Kuzman, M. R., Vlachos, I. I., Statovci, S., Bandati, A., Novotni, A., Bajraktarov, S., Panfil, A. L., Maric, N. P., Delić, M., & Jovanović, N. (2022). Non-pharmacological treatments for schizophrenia in southeast Europe: an expert survey. *The International Journal of Social Psychiatry*, 68(5), 1141-1150. <https://doi.org/10.1177/00207640211023072>
- Takeuchi, H., Susuki, T., Uchida, H., Wantabe, K., & Mimura, M. (2011). Antipsychotic treatment for schizophrenia in the maintenance phase: A systematic review of the guidelines and algorithms. *Schizophrenia Research*, 134; 219-225.
- Takeuchi, H., Takekita, Y., Hori, H., Oya, K., Miura, I., Hashimoto, N., & Yasui-Furukori, N. (2021). Pharmacological treatment algorithms for the acute phase, agitation, and maintenance phase of first-episode schizophrenia: Japanese Society of Clinical Neuropsychopharmacology treatment algorithms. *Human Psychopharmacology*, 36(6), e2804. <https://doi.org/10.1002/hup.2804>



X. Asimetrías del mundo en la percepción cerebral: inteligibilidad, cultura y esquizofrenia

LUIS ENRIQUE FERRO VIDAL*

DOI: <https://doi.org/10.52501/cc.242.10>

Resumen

No porque todos los seres humanos tengan cerebro, no significa que todos los seres humanos tengan la misma condición de percibir, explicar y sentir la realidad; la diversidad cultural nos enseña que la humanidad no mantiene una misma posición emocional o una misma forma de manifestar sus sentimientos y esto también se manifiesta en la esfera individual, sin embargo en el pensamiento occidental cuando se trata el tema de los trastornos mentales los individuos que lo padecen tiende a romper los lazos comunitarios de sus miembros al determinar a personas con otras capacidades diferentes como anomalías del sistema que atentan al orden del bien común, dando como respuesta práctica la exclusión y la reclusión.

Palabras claves: *Cultura, lógica cultural, conciencia, locura y esquizofrenia.*

Entre las múltiples esferas de la complejidad del ser humano se encuentra su capacidad para cuestionar la percepción que tiene de la realidad circundante que le provee el entorno natural, pero también para deliberar sobre su razón de ser en el mundo. Además, el ser humano debate sobre su existencia, se pregunta por sí mismo, se interroga por la interacción de las relaciones que tiene con otros seres iguales a él y discute sobre el vínculo que debe reinar con aquellos seres que son diferentes a él; pero también acomete, delibera,

* Dr. Luis Enrique Ferro Vidal. Universidad de Guanajuato. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1508-5652>.

ejecuta y brinda respuestas a los problemas existenciales de su entorno, de su identidad como individuo, sujeto, de su yo y la relación con los otros. Aun con esta cualidad, aun con respuestas, el ser humano es un ser que sigue dudando y sigue preguntándose por su entorno, por sí mismo y por los demás, por lo que se encuentra en continuo conflicto con la realidad, su realidad y su percepción de la realidad, que produce un sentimiento de incertidumbre a su existencia ante la presencia del mundo. Aun con ese sentimiento, y en el devenir de su conflicto, ha podido crear desde su propio contexto la experiencia de relacionarse con el mundo y su mundo en una lógica cultural que ordena las formas de entenderse y experimentarse con su experiencia de vida como un organismo con características propias. En pocas palabras, el ser humano es un ser que está buscando continuamente la definición y la razón de ser de su humanidad, es decir, reflexiona continuamente sobre lo que lo hace ser humano para consumir una forma de ser un ser consciente para explicar la manifestación de su existencia y su condición de ser en el mundo, por lo tanto, anda en pos de una definición y una conciencia humana determinada que le permita ser un ser concreto.

La búsqueda de la conciencia humana ha sido una ruta de conocimiento lleno de escollos, sufrimientos, emociones y asombros, por lo que en el devenir de la búsqueda continua de esa conciencia se debe reconocer que el ser humano ha tenido que sufrir o ha aprendido a vivir en un proceso de entropía o incertidumbre para poderse desenvolver en la naturaleza como ese organismo que es, o más bien, que pretende ser. Ya que al no existir un universal que defina la conciencia humana y un concepto específico que determine lo que es la humanidad y hace a la humanidad ser lo que es, vivirá como un ser indeterminado que vive en la incertidumbre de su propia existencia. Esto lo hace ser un ser inteligible que cambia continuamente su definición de ser, porque: “La inteligibilidad se construye (se elige) a partir de un pedazo de la realidad” (Wagensberg, 2009, p. 35), y ese pedazo de realidad es la humanidad en sí misma en su tiempo y espacio. Visto así, el ser humano no es un ser concreto, sino que es la construcción de sí mismo, es un ser inteligible. Más allá de la ausencia de un concepto que determine la humanidad de la humanidad, la realidad se muestra a la razón vivencial de la humanidad como un desorden que debe ser ordenado debido a que la realidad está fuera del sujeto y no es parte de él, por lo que el ser humano

ha tenido que aprender a ordenar su mundo en ese contexto desordenado para irse adaptando a las condiciones del medio circundante, pero también ha tenido que aprehender a saberse como parte del medio que lo rodea para construir su propia forma de significar y construir su mundo. Así expresado, se puede comprender que el ser humano, en su andar, ha desarrollado un encuentro fenomenológico con el mundo y su mundo, que ayuda a apaciguar la incertidumbre que provoca la condición inteligible de su *ser en la realidad*, porque *la realidad* se muestra a la razón como un desorden que tiende a ordenar para hacer asequible el contexto externo y conveniente de su razón de ser a las condiciones propias de la capacidad humana. En pocas palabras, el proceso de humanización de la humanidad evolucionó hacia un mundo de ficción, entendido esto como el valor subjetivo que expresa su conciencia, es decir, darle lógica a lo ilógico del mundo desde fuera del mundo mismo, o bien participar en la articulación de las experiencias que tiene de su ser, con la conciencia que se tiene del mundo para su mundo. Este proceso subjetivo se brinda a través de una dinámica de fragmentación e integración, praxis y pensamiento sobre lo que le rodea para generar una conciencia que ayude a establecer un orden que delimite la explicación lógica sociocultural en un determinado tiempo y espacio, como ya viene advirtiéndolo Watsuji (2006, p. 32):

fragmentación e integración, tienen siempre que ver con la praxis y la subjetividad humana, inseparables, a su vez, de la corporalidad del sujeto. La estructura fundamental de ese dinamismo de la existencia humana es la índole espacio-temporal de su subjetividad (p. 32).

Pero no bastando con ello, este mismo autor advierte en sus letras lo siguiente: “Al ponerse de manifiesto la estructura espacio-temporal de la vida humana, también su estructura solidaria muestra su verdadero rostro. Las diversas comunidades e integraciones que el ser humano construye son sistemas que se desarrollan internamente según un orden determinado.” (Watsuji, 2006, p. 33). Bajo estas condiciones espacio-temporales y en las circunstancias de la experiencia, los entornos espaciales y en las profundidades de sus más íntimos pensamientos, la subjetividad se entrelaza sin tregua con la inteligibilidad del mundo para reencontrar el proceso fenome-

nológico que ofrece a la humanidad deconstruir, a través de las posibilidades del desorden existencial, el potencial de ordenar la realidad para construir la orientación que le permita definir su existencia. El proceso subjetivo se observa manifiesto en el mundo del pensamiento en una cosmovisión y materialmente en la forma de una praxis social que se alcanza solamente viviendo en comunidad.

La comunidad o el vivir en comunidad es ese proceso de inteligibilidad en donde los individuos y la humanidad sintetizan el enfrentamiento de las contradicciones que se suscitan con el encuentro entre el desorden natural y el orden humano que suministra al mundo y a su mundo un sentido que le provee de certidumbre. Es decir, los seres humanos adquieren una conciencia identitaria y conceptual que les permite ser parte del mundo y sentirse pertenecientes a un grupo humano específico, porque solo en comunidad el ser humano aprende a ser humano en las esferas de su propio contexto. La comunidad es ese sistema ordenador y regulador del mundo, el cual hace que los individuos se recreen en la corresponsabilidad que debe existir entre sus miembros a través de los cánones de una lógica cultural, por ser ahí donde se genera una interpretación que dicta el orden del ser, del deber ser y la definición de un concepto propio de hombre, el cual define las condiciones que tiene que regir al individuo en el marco conceptual de su propio grupo para poder vivir en sociedad y, en consecuencia, vivir en la simetría de un bien común.

Es en esa geometría trazada por la lógica cultural donde se desarrolla una dinámica de gran responsabilidad y reciprocidad entre los miembros que conforman el grupo social al que se pertenece, ya que en la praxis sociocultural el individuo, para sobrevivir y vivir armónicamente con los miembros de su grupo debe conocerse, pensarse y reflexionarse desde el interior mismo del grupo. Ningún miembro queda excluido de su realidad social, ni de su lugar y participación en la sociedad. Estas condiciones hacen erguir a la identidad como una ética social que debe imperar entre los miembros del grupo o la sociedad para configurar el pensamiento que se tiene sobre la realidad y la interpretación social del mundo, con la única finalidad de mantener su sobrevivencia, reproducción y continuidad. Esta ética social de la identidad se transforma en un discurso que incita a los miembros de un grupo social a reflexionar sobre la condición social y regula la conciencia

humana de sus individuos para gestar eso que llamamos comunidad, o el cuidado de sí en colectividad. Si bien los individuos comparten en un tiempo-espacio un mundo material y las ideas sustentadas en una lógica cultural que da sentido al espectro de lo que es la comunidad y, además, con base en ello generamos una conciencia humana compartida por los vínculos identitarios, entonces ¿cada comunidad o sociedad genera en los cerebros de sus miembros un campo sináptico propio que los distingue y les permite tener una misma configuración del mundo?

Ningún ser humano se escapa de su propia cultura y, por ende, de su propia interpretación del mundo, porque ése es el escenario donde la vida se experimenta, se desarrolla y donde se aprende a ser lo que somos, porque como bien expresa Bartra (2008)

Los sistemas que son sensibles durante toda la vida a la experiencia y al aprendizaje se relacionan con la semántica, la topografía de mapas sensoriales y la forma de los objetos. En contraste, los sistemas neuronales que son modificables en periodos limitados y tempranos de conocimiento se relacionan con la gramática y la computación de las relaciones dinámicas cambiantes entre locaciones, objetos y sucesos. (p. 56)

Así, el ser humano se encuentra condicionado por el propio entorno que concreta y estructura una forma de pensar y de actuar, generando desde los orígenes de la humanidad una prótesis o exocerebro en donde:

la conciencia no radica en el percatarse de que hay un mundo exterior (un hábitat), sino en que una porción de ese contorno externo “funciona” como si fuese parte de los circuitos neuronales. Para decirlo de otra manera: la incapacidad y disfuncionalidades y capacidades de índole cultural. (Bartra, 2008, p. 23)

Por tanto el ser humano en sus procesos de adaptación y sobrevivencia ha ido transformando y constituyendo por sus experiencias y vivencias su cuerpo físico, que lo ha llevado a tener un fenotipo, una anatomía propia, un *pool* genético, pero también ha desarrollado la capacidad de acostumbrar al músculo del cerebro para que funcione simbólicamente en las condicio-

nes sociales de una lógica cultural en un tiempo y espacio determinado. Por todo ello, la cultura con el espectro simbólico que se crea y se guarda en el cerebro determina al individuo, porque a través de la prótesis cultural se genera un orden en el sistema social que se logra a través de dinámicas propias en la codificación sináptica que se desarrolla en el cerebro y es compartida entre los miembros de un grupo humano, debido a que, así como se enseña al individuo a ser un ser humano, se le enseña al cerebro a recapitular por las experiencias de la tradición y la costumbre (praxis social), a reproducir las expresiones que enseñan el sentido del mundo desde los márgenes culturales (cosmovisión), estableciendo en sintonía la configuración de una ruta sináptica que da sentido a los circuitos neuronales y las pautas culturales.

Sin embargo, aunque todos los seres humanos tengan cerebro, esto no significa que todos los seres humanos tengan la misma condición de percibir, explicar y sentir la realidad. La diversidad cultural nos enseña que la humanidad no mantiene una misma posición emocional o una misma forma de manifestar sus sentimientos, de ahí que los occidentales no puedan ver una variedad de color blanco como los esquimales, que en algunos lugares cortar cabezas no conlleve un conflicto moral; que el corazón sea el lugar de la inteligencia más que el cerebro; que exista un temor porque haya un infierno; que el amor sea un corazón; que pensemos que nevará cuando las nubes se pongan panza arriba, etc. Todo ello conlleva una configuración propia de las rutas neuronales que codifican y dan sentido a las acciones del ser humano, por eso nos parece extraño que en algunas culturas tengan temor a la muerte y otras encuentren en ella alegría; o bien se puede utilizar el ejemplo de Kluchnon al explicar un caso sobre una mujer de Arizona que

a los huéspedes que recibía en su casa les servía a menudo deliciosos bocadillos rellenos de una carne que no parecía ser de pollo, ni tampoco del pescado llamado bonito, pero que recordaba a ambas. Las preguntas que se le hacían en ese sentido, no las contestaba hasta que todos habían comido hasta hartarse. Entonces aclaraba que lo que habían comido no era pollo, ni bonito, sino la carne sabrosa y blanca de serpientes de cascabel recién muertas. La reacción era instantánea: todos sufrían violentos vómitos. Un proceso biológico forma parte de una trama cultural.

Con este ejemplo se puede afirmar que las acciones humanas en la lógica cultural tienden a responder en un proceso acción-reacción, lo cual ayuda pensar que existe una intensa interrelación en el contexto cerebro-cultura que ayuda a suponer que el cerebro, como material biológico, se adapta a las condiciones sociales y ello establece una estructura de las redes neuronales que hacen funcionar al cerebro y llevan a los individuos de un grupo a compartir una misma percepción del mundo, a actuar y a reaccionar a ciertas situaciones específicas que alinean una forma de percepción y conciencia del mundo en el substrato de un orden social.

Aunque parece que con el advenimiento de una lógica cultural, el mundo humano encuentra el sosiego existencial a su inteligibilidad en el mundo, a través de los textos de una gran metáfora elaborada con finos hilos de simetría y métrica que ayudan a solventar una percepción de conciencia humana sobre la realidad de su ser en el mundo, por más que cualquier ser humano tenga un campo sináptico entrenado para sobrellevar su existencia, el orden que piensa no lo es en realidad. El ser humano, como todo en la naturaleza, tiene quiebres y fracturas; recordemos que es asimétrico en las condiciones naturales y socioculturales, y por más que quiera ordenar su inteligibilidad en su mundo siempre existe una simetría que rompe las estructuras de la lógica cultural. Las formas de vida culturales no son perfectas e ideales, como aparentan en principio. No existe en ninguna parte de la humanidad una forma perfecta de vivir en sociedad, ni mucho menos se puede establecer cuál es la mejor forma de vida, al contrario, la cultura no es una concreción en sí, sino una construcción incesante de negociaciones en un continuo devenir, y a ello habrá que adherir la heterogeneidad de sus miembros como sujetos de cambio.

La carencia de una concreción en sí en la vida en comunidad demuestra que la vida humana y sus relaciones sociales tienden al desorden; aun cuando el individuo conoce las acciones de la praxis social del deber ser de esa comunidad, ello no implica la existencia de solidaridad simétrica en las acciones y sentimientos comunitarios, de ahí que la vida del ser humano en comunidad y su cultura llagan a desarrollarse en el ámbito de las asimetrías sociales cuando aparecen problemas y fricciones entre los miembros del grupo, lo que afecta a la continuidad de un orden social y la transformación de la lógica cultural. Esta asimetría es una distorsión del mundo, una forma

distinta de apreciar la realidad y, por lo tanto, de una manera diferente de conciencia humana que puede tener dos acciones culturales: por un lado pueden resolverse los conflictos siguiendo las pautas de la lógica cultural con base en la prótesis cultural de la cultura, o bien por el otro, se reestructura el orden social establecido cambiando las reglas y normas de la lógica cultural. Esto traerá en consecuencia cambios en las conexiones sinápticas del exocerebro y generará una nueva conciencia, porque debe considerarse que el cerebro es un órgano complejo y dinámico cuyas funciones tienden a organizarse y reorganizarse; tienden a actualizarse y transformar sus sistemas sinápticos; el cerebro se adapta a las nuevas condiciones del entorno (natural y social) y actúa en consecuencia, ya que:

si partimos de la idea de que hay procesos neuronales incompletos que requieren, para funcionar, de circuitos exocerebrales acaso esta peculiar aversión al vacío sea comprensible. Los conjuntos neuronales que súbitamente pierden sus funciones buscan completarse mediante su reconexión con otros circuitos tienden a completarse, así sea en forma aberrante. (Bartra, 2008, pp. 65-66)

Por lo tanto, el cerebro tiende a tener una plasticidad y, por ende, puede reordenar sus campos sinápticos según se generen los cambios externos. Esta plasticidad del proceso sináptico cerebral puede desordenarse y adecuarse no solo ante problemas sociales, sino también se reordena para percibir otras realidades que proveen una lógica cultural diferente, como es el caso de Edith Turner (2005), quien platica la siguiente experiencia que tuvo en un ritual curativo en Zambia:

el médico tradicional se agachó entre cantos y tambores para extraer al espíritu dañino y cómo vi, con mis propios ojos, emerger de la espalda de la mujer enferma un gran chorro grisáceo de plasma. Fue entonces cuando comprendí que los africanos tienen razón, que existen enfermedades causadas por los espíritus y que no se trata de una cuestión metafórica o simbólica, ni tan siquiera psicológica. (p. 236)

El suceso acontecido a Edith Turner puede servir de ejemplo cómo el cerebro es capaz de reordenar nuevos campos sinápticos de percepción ajenos

a la lógica cultural propia y participar en la codificación simbólica y de percepción cuando se entienden los nuevos materiales simbólicos que se adquieren durante la experiencia y el contacto con el otro. Sin embargo, existe otro orden de asimetrías en la sinapsis cerebral que afecta a los individuos en su percepción de la realidad y en la relación con otras personas dentro de su comunidad, esta asimetría es la llamada “locura” o trastorno mental, para nuestro caso: esquizofrenia.

La locura o el trastorno mental es una forma específica de inteligibilidad de la conciencia humana para hablar de “anormalidades” del comportamiento por efectos neurológicos, ya que siempre, en todas las culturas y en todos los tiempos, ha existido este padecimiento, por lo que este fenómeno no puede entenderse fuera del contexto cultural en donde se desarrolla. Ello lo ha expuesto claramente la etnopsiquiatría, al afirmar que:

la enfermedad mental está presente en todas las culturas, no hay cultura que no conozca diversas formas de “locura”, pero son los criterios absolutos sobre los que se fundamentan los mecanismos de funcionamiento cultural los que indicarán cuáles son “locuras” del ser humano, no importa en qué sociedad se encuentre. (De Perique, 2002, p. 861)

Independientemente de la cultura, del concepto, del tiempo y el espacio, la locura ha sido codificada socialmente como un desorden en la vida de algunos individuos que no se ajustan a las normas de las percepciones de la realidad encadenadas a una lógica del mundo determinada. Sin embargo, la locura es un orden racional que no dista del “cuerdo” o “normal”. Lo que no se ha podido comprender socialmente es que el individuo que tiene un trastorno mental tiene invariablemente una sinapsis propia con características y formas de actuar muy particulares. Este estado lleva al individuo a concretarse como un ser con capacidades específicas de pensamiento diferentes a las estipuladas del orden social y cultural; en consecuencia, tiene una resolución específica en la manera de relacionarse *con* y *en* las esferas de la realidad circundante, por lo que las acciones propias de su proceder se desencadenan de la propia dimensión cultural, porque el “anormal” forma parte de la sociedad y comparte el mundo simbólico que se distorsiona para adentrarse a su condición y a la comprensión sináptica que se le pre-

senta en su forma de ver el mundo. De esa forma, el trastorno mental establece una conciencia propia al individuo que se presenta bajo condiciones simbólicas específicas que se recrean, que se transforman o ayudan a distorsionar la realidad con una gran vivencia, emancipando la coyuntura al reconocimiento de una realidad *no ordinaria*. Hay que aclarar que todo depende del ojo del observador, ya que la realidad del sujeto con trastornos hablará de su realidad como una realidad real, de la del observador como una realidad no ordinaria, y viceversa. No hay como el argumento expuesto por el Guasón a Harvey Dent para exponer esta idea:

¿En serio parezco alguien que planea? Soy como un perro persiguiendo autos que no sabría qué hacer si los alcanza. Yo sólo hago cosas. La mafia tiene planes. Los policías tienen planes. Gordon tiene planes. ¿Entiendes? Son conspiradores, siempre tratando de controlar sus tristes mundos. Yo jamás conspiro. Intento mostrarles a los conspiradores lo patético que son realmente sus intentos de controlar.

El discurso tiene lógica y coherencia, el problema es el enfrentamiento en una contradicción existencial que se origina socialmente, porque la persona considerada con trastornos mentales tiene una conciencia moral, sea para bien o para mal, ¿pero quién define estos términos morales?, y además lucha siempre entre dos mundos: el individual, que piensa y percibe una realidad que nadie más puede percibir, y el colectivo, que le manifiesta un orden establecido por una lógica del mundo.

Siguiendo el orden de ideas presentado hasta ahora, se puede pensar que eso llamado “locura” es una forma de vida que lleva a una condición existencial que intercala el fenómeno natural del cerebro, el contexto cultural y la concepción que tiene el individuo de sí. Pero, sobre todo, lo que solemos llamar “locura” cuestiona el punto nodal en dos aristas de vital importancia, como son el cuestionamiento de la realidad y la comprensión vivencial de la realidad; el primero se une a la conciencia, percepción del mundo, mientras que la segunda es la constitución o capacidad de vivir en un mundo, que es la capacidad de experimentar el mundo a través de la experiencia. Piénsese en la esquizofrenia, la cual puede ser definida como: “un trastorno crónico y grave que afecta la forma de pensar, sentir y actuar

de las personas. Aunque la esquizofrenia es menos común que otros trastornos mentales, puede ser sumamente incapacitante.” Y que

Muchas veces, las personas con este trastorno escuchan o ven cosas que no están allí o piensan que los demás pueden leer su mente, controlar sus pensamientos o conspirar para hacerles daño. Esto puede aterrorizarlos y convertirlos en personas retraídas o extremadamente agitadas. También puede ser espantoso y molesto para las personas que los rodean. (National Institute of Mental Health, 2024: 2)

Para el esquizofrénico, su estado “alterado de conciencia” es una condición de vida, es la percepción particular del mundo, porque así se presenta en su pensamiento y experimenta su entorno bajo su propia lógica.

El esquizofrénico vive en su propia forma de percibir el mundo de una manera cotidiana, lo cual implica que para él aquello que nos parece anormal es normal, por ese motivo no se percata de que tiene otras formas de ver y repensar la realidad, ya que las experiencias que se vuelcan al cerebro son reales, y en tanto construye las circunstancias de su actuar en ese orden del mundo esquizofrénico. El problema que genera esto en el individuo esquizoide es que se sabe parte de una sociedad, convive con ella, es miembro de una comunidad, pero no logra codificar por su condición cerebral y por sus condiciones de vida existencial con el orden de una lógica establecida por la sociedad, lo cual genera un bucle dimensional de índole sociocultural bastante interesante. Por un lado, es consiente de que sus pensamientos y actos son diferentes al resto de las personas que lo rodean; además, hay que considerar que hay una interacción que puede desfavorecerlo, ya que en primera instancia tiende a retraerse porque no entienden el mundo de los otros, y los otros no entienden su forma de percibir el mundo, incluso su familia y allegados. En una segunda instancia, el medio social puede generar burlas y rechazos, ya que:

El “estigma” del loco puede ser terrible en nuestra sociedad (...) existen demasiados prejuicios culturales con respecto a estas enfermedades que caen por igual al paciente como a sus familias. La comunidad llega extremos de marginar a la familia, sobre todo si han presenciado crisis fuertes con agresión por

parte del enfermo. Esto es un hecho triste y lamentable que altera la vida “normal” de toda familia, afectando sus relaciones sociales, indispensables para una convivencia sana en sociedad. (De Predique, 2002, p. 866)

Esta condición que imprime la sociedad sobre el esquizofrénico en la vida íntima (individual) y social, el esquizofrénico tiende a reaccionar bajo sus circunstancias individuales ante su situación de percepción del mundo, por lo que no es difícil pensar que el esquizofrénico ante la experiencia social que tiende a separarlo no le brinda otra opción que el aislarse del entorno social; con el desencanto de un mundo que no lo entiende, lo más seguro es que manifestará aversión a la humanidad y este estado de ánimo podrá permitirle detonar un campo sináptico que desarrollará una idea recurrente de tipo psicótico. Ante estos motivos, la persona esquizofrénica tenderá a defender su territorio mental, generará odio, tal y como lo hace el “normal” al hacer la guerra, actuará como cualquier grupo humano cuando se enfrenta a pensamientos de segregación y a discursos de exclusión. En síntesis, el esquizofrénico, ante la imposición de una sinapsis, reacciona como cualquier ser humano, tiene un campo sináptico que lo lleva a tener una reacción-acción ante las experiencias del ambiente; él creará con base en esas experiencias sociales su propio exocerebro porque la sociedad le ha enseñado a ser y actuar como un ser anómalo de la sociedad. Lo interesante para el caso, y desde el punto de vista cultural, es que el orden del pensamiento occidental tiende a romper los lazos comunitarios de sus miembros al determinar a personas con capacidades diferentes como anomalías del sistema que atentan contra el orden del bien común, dando como respuesta práctica la exclusión y la reclusión; mientras que en otras culturas la esquizofrenia forma parte de las estructuras de su lógica cultural, e integran a la persona esquizofrénica como parte de la sociedad considerándolo chamán o un ser con capacidades mágicas y divinas, es decir, gracias a personas como éstas pueden ver o entender otros órdenes del mundo que se ligan a la experiencia simbólica del grupo, por lo que se podría afirmar que se le reconoce la virtud de un poder que le brinda la posibilidad de ver lo “trascendente” u otras formas de transitar la inteligibilidad del mundo, mientras que para occidente es una enfermedad.

Difícil ha de ser la vida de una persona esquizofrénica, porque siempre vive en su “distorsión” del mundo, a diferencia de aquella “locura” meta-

fórica en donde los individuos “normales” buscan alcanzar la experiencia de las dimensiones de un mundo que se mantiene oculto en la otra realidad, con la finalidad de salir de las lógicas culturales dominantes, para apaciguar su alma, y ritualizan o utilizan psicotrópicos, alucinógenos para trascender los umbrales de esta realidad. Algunos más buscan en libros de superación personal el analgésico para alcanzar el éxito y obtener una nueva conciencia humana que los acerca, en ocasiones, al mundo holístico del cosmos y a un contacto extrasensorial con la naturaleza, o a mantener un contacto con seres extraterrestres. En esta locura metafórica, el individuo que manifiesta abiertamente la adquisición de una “verdadera conciencia humana”, por más exótica que parezca, será para su grupo cultural una persona exótica o extraña, pero no será ni esquizofrénico ni loco, por la sencilla razón de que estas personas pueden decidir en qué momentos participar y adentrarse a las esferas de una realidad no ordinaria, y en qué momentos salir de ella. Es una locura de tipo temporal. Para el esquizofrénico esta opción queda descartada, él no decide y no tiene la opción de entrar y salir de su realidad, solamente podrá hacerlo con el apoyo de medicamentos y entrando a la ritualización de terapias psicológicas. El acto de la intervención psicológica y psiquiátrica parecería, de alguna manera, un atentado neurológico contra esquizofrénico, porque es condicionarlo y enseñarle a ver la realidad que impone el orden social, es algo similar a la reflexión que nos lleva la novela *Naranja Mecánica*, de Anthony Burgess.

En cuestión de conceptos, los sistemas de “curación” tienen su sentido en llevar al esquizofrénico al concepto que se tiene de humanidad, ya que por su condición es asimilado como un ser humano no completo, porque las características de la esquizofrenia son un ejemplo que para el mundo occidental distorsiona el concepto de ser humano y de la conciencia humana. En el mismo tenor, el pensamiento occidental, en su lógica del mundo, siempre ha rechazado las anomalías de los sistemas sociales, cuando en realidad esos supuestos errores humanos forman parte del sistema mismo, porque la sociedad también enferma, cómo comprender si no la bulimia y la anorexia, o esos nuevos problemas emocionales que produce en los individuos que viven de las redes sociales cuando no reciben el tan añorado “like”. Imaginemos, entonces, otros escenarios, y generando un discurso sustentado en arquetipos, qué hubiese pasado si en un proceso de la vida la humanidad

hubiera elegido ordenar su inteligibilidad humana y su conciencia humana en una lógica diferente, sin un orden programático, como lo que plantea el Guasón, entonces el campo simbólico de la cultura, la sociedad y el cerebro sería otro; y aquellos que planean y ordenan serían la anomalía del sistema. Por lo tanto, Batman sería el loco. Entonces en cuestiones de locura ¿quién tiene la razón de la realidad? Si todos en nuestro quehacer diario tenemos estados alterados de conciencia que no nos alejan de las condiciones mismas de un esquizofrénico, como es el caso del sueño, o bien qué pensar de los viajes astrales, entonces ¿en dónde radica la visión del mundo en la mente o en el cerebro?, ¿qué pasa con los sueños que se experimentan tan vívidos, pero que son tan solos sueños? ¿Sólo se puede ver el mundo que se acciona a través de los sentidos? En cuestiones de locura ¿quién tiene la razón de la realidad?

El individuo, como se ha venido planteando, tiene un trastorno mental, tiene invariablemente una sinápsis propia con características y formas de actuar propias que lo llevan a concretarse como un ser con capacidades específicas de pensamiento y una resolución específica en la manera de relacionarse en las esferas de la realidad circundante; y las acciones de su propio proceder en la comprensión del mundo que le llega bajo condiciones simbólicas específicas que se recrean con gran vivencia, que transforman o distorsionan la realidad con una gran vivencia. Tiene conciencia moral, lucha entre dos mundos: el individual y el colectivo, sufre al interrogar su razón de ser en un mundo cuya lógica se desespera por entender lo ajeno de un orden establecido por una lógica del mundo. Sin embargo, su realidad es en sí misma una realidad, por lo que queda preguntarse si el esquizofrénico ¿adapta el mundo o el mundo se adapta a su pensamiento esquizofrénico?

El problema real con el trastorno mental, en este caso la esquizofrenia, no está en la “enfermedad” o en el esquizofrénico, sino en la definición misma de lo que aceptamos como realidad. Esa realidad está definida por los campos semánticos determinados por un orden de una lógica cultural, por lo que ¿si el mundo fuera al revés qué pasaría?, ¿cómo sería nuestra experiencia del mundo? Ese es el problema, la imposición de una idea, de la visión y conducción humana de un mundo supuestamente humano que teme, por condición social, al desorden y, por lo tanto, al ser anómalo, al que piensa y observa al mundo con otras lógicas. Esta es una sociedad incapaz de com-

prender la desesperación de vivir en un mundo que estigmatiza, rechaza, aleja y desdeña. En esa supuesta visión de la anomalía está el problema: pensar a la locura como un mal y, por lo tanto, recluir al mal como en los conventos, en objetos malditos encerrados en un relicario con plegarias para que el mal no se extienda por el mundo, lo cual recuerda a la Santa Inquisición. Vislumbrar el trastorno mental bajo un mal social es alejarse y relegar a un miembro de la comunidad, de su comunidad. El problema, entonces, está en el cuerdo que no abre la posibilidad de integrar el desorden como parte de su orden cultural, dejando sin derecho alguno al esquizofrénico, siendo que en los tiempos actuales se han podido integrar y brindar espacios y derechos a los minusválidos, se ha aceptado la homosexualidad como forma de vida, etc., ¿porqué no hacer lo mismo con un esquizofrénico? Es decir, nos falta crear o constituir una forma armónica de relación que permita comprender y, en tanto, actuar en consecuencia con la diferencia. Incluir en vez de recluir. Enseñar a compartir la diversidad sináptica sin pelear. En ese momento el mundo será otro. De ahí que en el momento en que podamos abrir nuestra lógica sináptica a un mundo de revés, reconoceremos las bellezas y las virtudes de ver al mundo con otros ojos. Hasta que podamos reconocer el potencial de la esquizofrenia como parte de nuestra realidad ordinaria, podremos entender que existen otras dimensiones que nos podrían brindar los tonos a un mundo nuevo, sustentándonos en un orden no ordinario de la realidad en donde esquizofrénico y “normal” puedan vivir en comunidad bajo un nuevo orden del mundo: otra sociedad, que sólo puede apreciarse en las energías sinápticas de nuestro cerebro.

Conclusión

Los trastornos mentales y sus procesos sinápticos en la construcción del pensamiento o de la realidad son tan humanos como cualquier otra forma de comprender la realidad, por lo que no es una anomalía en el sistema social, tan sólo es otra forma de ver el mundo. Estas condiciones han sido comprendidas por muchas culturas tradicionales o no occidentales que, en su concepción cultural, han integrado las diferencias de las personas con ca-

pacidades mentales diferentes como parte del orden del sistema cultural, y en tanto, los individuos con estas características son parte integrante de la comunidad, e incluso se les consideran personas especiales.

El problema real en la comprensión de los trastornos mentales radica, principalmente, en los fundamentos del pensamiento occidental, que impone su inteligibilidad de la realidad con base en definiciones de humanidad y de sujeto como seres concretos y determinados, por lo que aquellas personas que viven en un orden sustentado en una realidad no ordinaria se vuelven seres anómalos que no forman parte de los conceptos de humanidad y, por lo tanto, son excluidos y estigmatizados.

Ante estas condiciones sociales se hace patente que debe haber cambios en las concepciones de las ciencias psicológicas para transformar a nivel social y cultural la visión y concepción de lo que es el trastorno mental de una forma inclusiva. Por ello, debe trabajarse interdisciplinariamente para que la concepción de desorden hacia la diferencia de percibir y sentir el mundo desde parámetros inteligibles diferentes se integre a la vida social, y es posible que la sociedad aprenda a pensar de manera inclusiva otras formas de comprender y ordenar el mundo.

Referencias

- Bartra, R. (2008). *Antropología del cerebro*. FCE.
- De Pedrique, L. (2002). Entre la locura y la anormalidad. *Boletín Antropológico*, 20(56), 857-878.
- Kluckhohn, C. (1981). *Antropología*. FCE.
- National Institute of Mental Health. (2024). *La esquizofrenia*. NIMH. <https://www.nimh.nih.gov/health/publications/espanol/la-esquizofrenia/index.shtml>
- Turner, E. (2005). Entrenarse para ver lo que los indígenas ven. En F. Huxley, y J. Narby (Eds.). *Chamanes a través de los tiempos*. Kairos.
- Wagensberg, J. (2009). *Yo, lo superfluo y el error*. Metatemas Tuquets.
- Watsuji, T. (2006). *Antropología del paisaje: climas, culturas y religiones*. Sígueme.

*Inteligencia, mente y cerebro humano,
entre realidades y distorsiones. Enfoque
interdisciplinario* de Saúl Manuel Albor Guzmán
y José Vicente Negrete Díaz (coords.), publicado por la
Universidad de Guanajuato y Ediciones Comunicación Científica,
S. A. de C. V., se terminó de imprimir en enero de 2025 en los talleres de
Litográfica Ingramex S.A. de C.V., Centeno 162-1, Granjas Esmeralda, 09810,
Ciudad de México. El tiraje fue de 200 ejemplares impresos y en versión digital para
acceso abierto en los formatos PDF, EPUB y HTML5.

Inteligencia, mente y cerebro humano, entre realidades y distorsiones. Enfoque interdisciplinario

INFORME DE ORIGINALIDAD

4%

ÍNDICE DE SIMILITUD

FUENTES PRIMARIAS

1	zaloamati.azc.uam.mx Internet	2644 palabras — 4%
2	www.escholar.manchester.ac.uk Internet	35 palabras — < 1%
3	publication-theses.unistra.fr Internet	24 palabras — < 1%
4	theses.fr Internet	21 palabras — < 1%
5	Dorota Frydecka, Eid Abo Hamza, Ahmed Helal, Ahmed A. Moustafa. "Childhood traumatic events and the dopaminergic theory of psychosis: A mini-review of studies investigating gene - environment interactions", Current Psychology, 2021 Crossref	15 palabras — < 1%

EXCLUIR CITAS

ACTIVADO

EXCLUIR FUENTES

DESACTIVADO

EXCLUIR BIBLIOGRAFÍA

ACTIVADO

EXCLUIR COINCIDENCIAS < 15 PALABRAS