

HOMEOSTASIS: CONSIDERACIONES SOBRE EL MANTENIMIENTO DE LA ESTABILIDAD MENTAL

Ricardo Dávila

(Catedrático de Bioquímica. Universidad del País Vasco. Euskal Herriko Unibertsitatea)

SUMMARY

After a few words about the concept of homeostasis, we present some considerations related to the mechanisms that maintain mental stability. Particular emphasis is given to a brain restitutive system that is dopamine dependent. And some considerations are made about the modern formulation of the dopaminergic hypothesis of psychotic destabilization.

KEY WORDS

Homeostasis; dopaminergic system; psychotic decompensation.

RESUMEN

Tras unas breves palabras sobre el concepto de la homeostasia, presentamos ahora algunas consideraciones relacionadas con los mecanismos que mantienen la estabilidad mental. Se recalca, de manera especial, el sistema reconstitutivo cerebral que depende de la dopamina. También se hacen algunas consideraciones acerca de la formulación moderna de la hipótesis dopaminérgica de la desestabilización psicótica.

PALABRAS CLAVE

Homeostasis; sistema dopaminérgico; descompensación psicótica.

1.HOMEOSTASIS

Como es bien sabido, este término fue acuñado por el fisiólogo Cannon (Cannon, 1928)(1) parte de las observaciones de Claude Bernard sobre la estabilidad de varios parámetros en los seres vivos (en el hombre, por ejemplo, la glucemia, la temperatura corporal, la tensión arterial, la frecuencia cardíaca etc.). En términos sencillos la homeostasis consiste en el mantenimiento del medio interno dentro de límites tolerables. Y en términos prácticos consiste en la puesta en marcha de los mecanismos de adaptación a los cambios que se produzcan.

El propio Cannon enfatizó que había escogido el término “*homeo*” , en griego equivalente a semejante, y no el de “*homo*” equivalente a igual, ya que las condiciones compatibles con un buen funcionamiento vital pueden variar dentro de unos límites y no son valores constantes.

La relevancia de los trabajos de Cannon sobre los innumerables procesos biológicos implicados en el mantenimiento de la constancia estructural y funcional le valieron el premio Nobel.

Se podrían dar muchas más definiciones porque además el concepto ha evolucionado y se ha aplicado a la sociología, la psicología, la ecología etc; pero,

naturalmente, el poco tiempo de que disponemos lo dedicaremos a algunos aspectos de los mecanismos que contribuyen a la conservación de la salud mental.

En relación con los mecanismos que se ponen en marcha para mantener o recuperar la estabilidad mental conviene hacer algunas consideraciones iniciales.

Cuando hablamos de actividad mental, y, por añadidura, de salud mental, no estamos refiriéndonos a un mundo aparte, que no está regido por las leyes universales. Es algo que existe en nuestro universo físico. Y el universo es caótico y todo en él tiende al desorden (Huertas, 2007) (2). De esta forma se necesita menos energía para el mantenimiento de las estructuras. Si embargo, los organismos vivos que habitan en él tienden al orden. Cuanto más complejos son sus estructuras, son más ordenadas y tienden a consumir más energía, todo ello en contra del universal “segundo principio de la termodinámica” que implica que todos los procesos se realizan de forma que aumente la “entropía”. Como consecuencia de ello conviene recordar que los organismos vivos, y el hombre entre ellos, están continuamente peleando y ganando batallas a las reglas universales, mediante los mecanismos homeostáticos que consiguen mantener nuestro medio interno dentro de unos límites compatibles con la normalidad y en última instancia con la vida...y que siempre “pierden la guerra”.

Obviamente el estudio de la guerra, siempre perdida, queda para el nivel religioso de análisis y, mientras tanto, nos hallamos implicados en batallas que intentamos manejar cada vez con más sutileza y eficacia y en las que sí podemos influir.

Este continuo batallar adquiere una especial relevancia cuando se producen las crisis

Entendiendo el término “crisis” como una amenaza de ruptura del equilibrio acompañada de trastornos de la organización caracterizados por la incapacidad del individuo para abordar la nueva situación con los medios habituales. En las crisis funcionan al extremo los mecanismos homeostáticos y, dicho de una manera muy simple, mediante sistemas de feedback negativo, o positivo, los sistemas de recepción captan la crisis, la comunican a los sistemas de control que a su vez dan las ordenes pertinentes a los órganos efectores. Con ello se intenta mantener la situación dentro de un orden aceptable. Pero en las crisis graves se requiere en general una intervención externa, porque el continuo fracaso de los mecanismos homeostáticos, sean biológicos o

psicológicos para restaurar el equilibrio pueden conducir a situaciones menos fácilmente reversibles, o a estados patológicos estables, o, finalmente, a situaciones irreversibles. De estas últimas, si se logra salir, se sale con secuelas o grandes déficits.

La atención rápida y adecuada puede evitar que el muelle homeostático pierda su elasticidad y capacidad de recuperación. ¿Recuerdan la alusión, en la obra teatral "La venganza de D. Mendo", al juego de las siete y media :.. " un juego vil, pues juegas cien veces, mil, y mil veces ves febril que o te pasas o no llegas. Y el no llegar da dolor pues indicas que mal tasas.....pero ahí de ti si te pasas, si te pasas es peor".

2.SALUD MENTAL Y CEREBRO

En relación con nuestra Salud mental las grandes crisis ponen en alerta roja al órgano donde se sustenta la actividad mental: El cerebro. Ello no significa que las primeras causas de las crisis sean siempre de origen cerebral pero sí que siempre implican al cerebro.

En esta relación siempre interesante y con frecuencia conflictiva entre Psicología y Biología o entre Neurociencias y Teorías Psicológicas, la prudencia es la madre de la ciencia y frente a la enfermedad, y frente al enfermo, conviene olvidar las teorías universales, siempre incompletas, y pensar en las técnicas terapéuticas.

Desde posiciones en las que se piensa en una existencia autónoma del psiquismo hasta aquellas desde las que se afirma una dependencia absoluta del psiquismo de las estructuras cerebrales, se puede optar alternativamente por ver las enseñanzas que nos va dando una realidad que siempre acaba por imponerse. Y hoy se puede afirmar que la fuerza de las neurociencias es tal, y será mayor en el futuro, que tanto las teorías psicológicas como las terapias derivadas, en particular la terapia de orientación analítica, no pueden tener mejor aliado que la Neurobiología.

Los avances en las técnicas de Neuroimagen funcional, en las bases neuroquímicas del comportamiento; y el desarrollo de los estudios sobre la interacción entre la susceptibilidad genética y el entorno externo e interno escribiendo sus resultados sobre la plasticidad neuronal, sólo pueden contribuir a afinar las teorías psicológicas y a mejorar las técnicas psicoterapéuticas. Conviene recordar aquí una reciente consideración del Nobel James D. Watson (Watson, 2006)(3):“ Entender la

contribución genética al desarrollo de los trastornos del comportamiento dará finalmente una plataforma intelectual mucho más sólida para entender como los demás factores (nurture) afectan a nuestro comportamiento. El éxito en la actual cacería de genes tendrá la consecuencia de un aumento, no de una disminución, del interés en esos otros factores no genéticos.”

A pesar de las dificultades para acercar los distintos lenguajes (más que los conceptos) que las teorías psicológicas o biológicas emplean (dicen en un libro reciente un psicoanalista y un neurocientífico suizos que puede parecerse al intento de acoplamiento entre un oso polar y una ballena) (Ansermet & Magistretti, 2004) (4), hay que intentarlo.

La realidad, además, nos impone el hecho de que la relevancia de la causa psíquica o de factores biológicos es muy diferente en los distintos casos de crisis o de alteración de la estabilidad mental y que, cada vez más, gracias a los avances científicos es posible determinarlas. Ello puede en ocasiones limitar el valor del síntoma y por ende el exceso de interpretación, haciendo irrelevante la intervención psicoterapéutica, o, al contrario, atenuar o eliminar intervenciones biológicas, incluidas las farmacológicas.

Hoy en día, y sobre todo en un próximo futuro, que muchos de ustedes por su juventud seguro que van a gozar, las técnicas de neuroimagen permiten, no en un corte transversal sino como en el cine, observar como se producen, donde y con que intensidad, procesos cognitivos, emociones, alucinaciones y delirios; y como en ocasiones por la naturaleza y lugar de los fenómenos visualizados se puede deducir que éstos no tienen nada que ver con la historia del individuo o si, considerando las estructuras que se activan, más independientes del entorno actual, y relacionadas con la plasticidad y el aprendizaje tempranos, son susceptibles de verse influenciados favorablemente por una sintonización fina a través de una psicoterapia. ¿Saben que se puede visualizar el efecto neuroquímico que covaría con la mejora clínica en el transcurso de una psicoterapia?

Pueden imaginarse como posible algo que anteaer era una quimera y que es el hecho, que yo estimo excitante, de desarrollar la psicofarmacología teniendo como uno

de los modelos fisiofarmacológicos las rutas nerviosas que recorre y fortalece la intervención psicoterapéutica.

Por otro lado, cada vez mejor, el terapeuta o el grupo de posibles terapeutas podrán comprobar los casos en que el síntoma o los síntomas son poco relevantes para el tratamiento. Algunos ejemplos son ya antiguos, algunos ya olvidados porque se han excluido del diagnóstico psiquiátrico donde estaban incluidos: PGP, endocrinopatías, metabolopatías congénitas etc. La prudencia a que nos referíamos sigue siendo aconsejable. Habrá casos en que una intervención genética erradicará el problema u otros, como el caso del padre de aquel psicoanalista norteamericano tratado durante largo tiempo con psicoterapia, mientras su depresión se acentuaba, y que, retirado a su pueblo, vio resuelto de inmediato su problema simplemente retirando la medicación antihipertensiva que tomaba (un fármaco que vaciaba los reservorios de monoaminas). Este caso lo tengo especialmente grabado porque lo leí en una época en que a la vez que muchos hacíamos esfuerzos de acercamiento entre disciplinas, a través por ejemplo de relacionar la bioquímica de la memoria con la plasticidad neuronal y la importancia de los conocimientos y experiencias de la infancia, paralelamente se cometían unos excesos que hicieron escribir esto a uno de nuestros médicos y psicoanalista de mayor renombre, el profesor Yllá: “ Una de las cosas que más han contribuido al desprestigio del Psicoanálisis es su incapacidad para limitarse y ceñir sus inmensurables posibilidades hermenéuticas a la situación analítica...dando interpretaciones a diestro y siniestro cuando no vienen a cuento...En este sentido...cada vez me parecen más importantes los factores constitucionales y orgánicos en la enfermedad mental...soy partidario de una actitud psicoterapéutica, porque si no se puede curar al menos se alivia y ayuda...Pero honradamente pienso que cuanto más experiencia se tiene y más psicopatología se sabe, más se valoran los factores biológicos” (Ylla, 1985) (5).

Hoy se puede afirmar que el conocimiento neurobiológico, acompañado en ocasiones de la intervención farmacológica, puede ser el mejor aliado de la eficacia psicoterapéutica. En cada caso particular las prioridades serán distintas, y el tratamiento, cuanto más individualizado, tendrá más posibilidades de éxito. La lógica nos indica que se deberá empezar por calibrar el peso que la parte biológica y psicológica tienen en cada caso.

El conocimiento, la prudencia, y la renuncia, en la práctica, a cosmovisiones, nos lleva a reconocer nuestras limitaciones y aceptar, por ejemplo, que el beneficio de una larga psicoterapia o de una intervención biológica, nunca hará que un individuo infradotado en su capacidad de adaptación por razones genéticas, y por graves y negativas experiencias en su niñez, supere o tan siquiera iguale a otro individuo bien dotado genéticamente y con un desarrollo infantil con buenos padres y un buen entorno general.

Después de estas consideraciones generales pasamos a referirnos brevemente a un sistema de adaptación, de carácter homeostático, ejemplo paradigmático de los mecanismos biológicos que sustentan la estabilidad mental. Hemos escogido el sistema dopaminérgico por su relevancia, pero también como homenaje al Profesor Arnold J. Friedhoff, maestro y amigo tanto del profesor Guimón, organizador del Symposium.

3. EL SISTEMA RESTITUTIVO DOPAMINO-DEPENDIENTE COMO PARADIGMA DE SISTEMAS QUE CONTRIBUYEN A MANTENER LA NORMALIDAD MENTAL.

Es un sistema cuya función va más allá de simple mediador de la neurotransmisión. Su difusión general en el SNC, aun sin ser el sistema más abundante, la existencia de distintos receptores, su capacidad de autorregulación y sobre todo su estratégica interacción con los otros sistemas de neurotransmisión le hacen particularmente dotado para ejercer, entre otras, una función homeostática.

Además, y relacionada con una de las grandes crisis a la que nos enfrentamos en salud mental, la “desestabilización psicótica”, muestra una muy especial relación entre su actividad en corteza prefrontal con distintas zonas subcorticales. Su funcionamiento en la corteza es un claro ejemplo de mecanismo homeostático: la relación entre actividad cortical y actividad dopaminérgica tiene la forma de una “U” invertida, de tal manera que variaciones importantes en la actividad dopaminérgica producen escasa variación en la función cortical; comportándose el sistema como un “buffer” o tampón.

La dopamina, hoy tan famosa, apenas era considerado un mero metabolito precursor de la síntesis de la noradrenalina cuando, hace cincuenta años, el hoy reciente

premio Nobel Arvid Carlsson (Carlsson, Lindqvist, & Magnusson, 1957; Seeman et al., 2005)(6) la propuso, en contra de la opinión vigente, como neurotransmisor y posteriormente demostró junto a otros investigadores, que la acción de los fármacos antipsicóticos se realizaba a través del bloqueo de sus receptores, descubrimiento que llevó a la primera, y simplista, hipótesis dopaminérgica de la esquizofrenia.

El progreso de la Neurobiología ha demostrado, como era de esperar, una gran complejidad tanto de la neurofisiología de la actividad mental como de los sustratos biológicos de la enfermedad mental. Ello ha implicado a distintas zonas cerebrales, distintos sistemas de neurotransmisión y al conocimiento más detallado de la actividad dopaminérgica. Sabemos que ésta, como sucede con otras funciones y tanto para regular como para autorregularse, funciona con una actividad basal continua (tónica) que regula la actividad fásica, más potente, resultado de la llegada de estímulos. La actividad tónica modula la fásica, de una manera parecida a la que un murmullo o ruido de base quita intensidad a los sonidos emitidos en ese ambiente.

Aunque se han hecho muchas formulaciones sobre la implicación de otros sistemas de transmisión en la aparición de psicosis (por ejemplo glutamatérgicos) nuevos hallazgos de último hora han vuelto a poner de moda la hipótesis dopaminérgica, bien que formulada de una manera más compleja. Ello ha sido debido en parte a la demostración de que también los nuevos antipsicóticos actúan a través de receptores D2 y a que sustancias como la ketamina, fenciclidina o nometina actúan sobre los receptores D2 de alta afinidad a concentraciones similares a las que lo hacen sobre los receptores NMDA del sistema glutamatérgico.

Hoy se postula que la desestabilización psicótica sería un fallo en el sistema reconstitutivo cerebral dopamina dependiente que implicaría una hipodopaminergia corticofrontal asociada a una hiperdopaminergia en ciertas zonas subcorticales, agravada esta última por la presencia de receptores D2 en estado de alta afinidad para la dopamina. Es un ejemplo claro de intento homeostático fallido.

También el Sistema dopaminérgico nos sirve para recordar que el conocimiento neurobiológico es útil para afinar el abordaje psicoterapéutico; por ejemplo se ha puesto de manifiesto que las diferencias individuales en la actividad dopaminérgica predicen una mayor o menor susceptibilidad a caer en el consumo de drogas: seguramente el

extremo más condicionado bioquímicamente se beneficiará menos de una intervención psicoterapéutica que el extremo en que predominen los factores de riesgo psicosocial (familia, entorno...). También nos sirve para poner un ejemplo de como el mismo síntoma o síntomas pueden tener diversas causas.

Así las manifestaciones psicóticas (que no son en si mismas manifestaciones químicas) pueden tener distintos sustratos o causas biológicas. Seeman, en unos elegantes estudios (Seeman et al., 2005)(7), ha demostrado que a una situación de hiperfuncionalidad o supersensibilidad dopaminérgica se puede llegar por distintos caminos: administración de anfetaminas, de cortisona, de fenciclidina, o “knockouts” de diversos genes: COMT, receptores D2 etc. La elevación de entre un 200 y un 900% de receptores D2 en estado de alta afinidad, asociado a la sintomatología psicótica, es el resultado final de muchas agresiones diferentes al cerebro.

Pero aunque la dopamina tenga un papel central en la expresión de algunos síntomas psicóticos y en el mecanismo de acción de los antipsicóticos, no existen pruebas de un papel primario etiológico ni de que la dopamina sea un agente exclusivo. Ahora bien, aún sin olvidar el papel que puedan tener otros sistemas, la demostración reciente, a que antes nos hemos referido, de que sustancias como ketamina, fenciclidina o nemantina durante mucho tiempo consideradas de acción selectiva en el sistema glutamatérgico a través de los receptores NMDA, también son capaces de estimular los receptores D2 de alta afinidad a concentraciones similares a las que actúan sobre receptores NMDA, ha contribuido a reforzar el papel del sistema dopaminérgico como ruta final de la desestabilización psicótica y como sustrato de la acción neuroléptica.

Seguramente lo que veremos en un próximo futuro, antes de avanzar en la caracterización individualizada del proceso psicótico en cada paciente, serán los “Estabilizadores de dopamina”, con unas propiedades ya presentes en parte en los nuevos antipsicóticos, pero desarrollando aún más la capacidad de unirse y separarse en breve tiempo a los receptores de dopamina, y actuando como agonistas y antagonistas según convenga, consiguiendo con pocos síntomas secundarios potenciar el papel homeostático del sistema y su contribución a los mecanismos reconstitutivos de la salud mental.

La formulación actual de la Hipótesis Dopaminérgica nos permite poner un adecuado ejemplo en relación con el tema de la homeostasis y su ruptura que hoy nos ocupa. Recordando el juego de las siete y media, los sistemas reconstitutivos dependientes de la actividad dopaminérgica e impulsados por ella, son al mismo tiempo el sustento fisiopatológico de la desestabilización psicótica, pero seguramente no la enfermedad primaria que puede tener y seguramente tiene diversas causas, evidenciadas también por los múltiples genes que interaccionan para aumentar la susceptibilidad para desarrollar un cuadro psicótico.

El sistema dopaminérgico también tiene la característica de además de poder ser observado cada vez con más detalle directamente en el cerebro mediante técnicas de Neuroimagen funcional, poder ser indirectamente medido de manera no traumática desde la periferia, a través de las medidas en plasma de alguno de sus metabolitos y de el análisis de las variantes de genes implicados en su metabolismo: COMT, MAO, genes reguladores de los receptores etc.

Precisamente a través de estas medidas tuvimos un modesto papel en estos estudios hipotetizando, y comprobando después, que la aparición de síntomas psicóticos era un intento homeostático fallido y que el aumento de actividad dopaminérgica intentaba compensar un proceso patológico subyacente que incluso cursaba con baja actividad dopaminérgica. De hecho comprobamos que, durante buena parte del proceso esquizofrénico, la actividad dopaminérgica estaba disminuída. Sirvan estas alusiones finales como un pequeño homenaje a Arnold Friedhoff. Con su inspiración y ayuda tuvimos la ocasión de estudiar y presentar junto a él, y en presencia de los citados Seeman y Carlsson, algunos hallazgos con los que termino y que ligan con algunos estudios nuestros más recientes.

Fue sobre todo en dos reuniones de el “*American College of Neuropsychopharmacology*”, y en una ponencia dictada en el Congreso Mundial de Psiquiatría en Filadelfia. Allí expusimos nuestra opinión, junto a los resultados que la sustentaban, de que un sistema dopaminérgico fuerte y plástico no era en si mismo un factor patogénico, sino de buen pronóstico. Después de las actas del congreso, nuestros resultados fueron recogidos en *Archives of General Psychiatry*, en *Biological Psychiatry* y en otras publicaciones, algunas de ellas presentes en la bibliografía citada

después (Dávila, Gonzalez et al., 1995; Davila, Zumarraga, Basterreche, Arrue, & Anguiano, 2007; Dávila, Zumarraga et al., 1995). Como decíamos, los primeros hallazgos mostraban que una respuesta inicial potente del sistema dopaminérgico al tratamiento neuroléptico, intentando superar el bloqueo dopaminérgico, predecía una más favorable respuesta clínica, y que esta respuesta se puede medir, en condiciones experimentales adecuadas, por las variaciones del ácido Homovanílico plasmático.

Una última reflexión sobre el carácter homeostático de los sistemas reconstitutivos cerebrales dependientes de la dopamina: Que actuar sobre el sistema dopaminérgico tenga diversas aplicaciones terapéuticas: Psicosis Esquizofrénicas, Abuso de drogas, Manía, otras psicosis etc., no es sólo consecuencia de nuestra todavía deficiente e inespecífica aproximación psicofarmacológica, que también lo es, sino que tiene el sustento objetivo del papel Reequilibrante y homeostático que las especiales características citadas otorgan a este sistema.

BIBLIOGRAFÍA

- Ansermet, F., & Magistretti, P. (2004). *À chacun son cerveau. Plasticité neuronale et inconscient*. Paris: Odile Jacob.
- Cannon, W. (1928). Organization for Physiological Homeostasis. *Physiological Reviews.*, 9, 399-443.
- Carlsson, A., Lindqvist, M., & Magnusson, T. (1957). *Nature*, 180., :1200.
- Dávila, R., Gonzalez, M. A., Zumarraga, M., Andia, I., Guimón, J., Silva, R. R., & Friedhoff, A. (1995). Plasma Prolactin and Plasma Homovanillic Acid: Predictors of Clinical Response in Schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 38, 267-269.
- Davila, R., Zumarraga, M., Basterreche, N., Arrue, A., & Anguiano, J. (2007). Plasma Homovanillic Acid levels in Schizophrenic patients: Correlation with Negative Symptoms. *Psychiatry Research*, 151, 163-168.

- Dávila, R., Zumarraga, M., Gonzalez Torres, M. A., Andua, I., Zamalloa, M. I., Basterreche, E., Guimón, J., & Friedhoff, A. (1995). Schizophrenia: Gender, Family Risk, and Plasma Homovanillic Acid. *American Journal of Medical Genetics (Neuropsychiatric Genetics)*, 60, 154-156.
- Huertas, J. (2007, On line: www.ugr.es/~jhuertas). *Homeostasis*. Retrieved, from the World Wide Web:
- Seeman, P., Winshenker, D., Quirion, R., Srivastava, L., Bhardwaj, S., Grandy, D., Premont, R., Sotnikova, T., Boksa, P., El-Ghundi, M., O'Dowd, S., Perreaul, M., Mannisto, P., Robinson, S., Palmiter, R., & Talerico, T. (2005). Dopamine supersensitivity correlates with D2 high states, implying many paths to psychosis. *Proc. Natl. Academy of Sciences USA*, 102, 3513-3518.
- Watson, J. D. (2006). *Beyond Nature and Nurture in Psychiatry* (Vol. XIV). London: Informa.
- Ylla, L. (1985). Sobre el cientifismo de las terapias analíticas y los peligros que sobre ellas se ciernen. *Actas Luso-españolas de Neurología y Psiquiatría*, 13(6), 397-401.