

AVANCES EN LAS INVESTIGACIONES GENÉTICAS EN PSIQUIATRÍA *

DR. CÉSAR PÉREZ DE FRANCISCO, **

"A juzgar por lo que los propios científicos dicen, el problema humano más serio creado por la investigación biológica está constituido por el inminente poder del hombre para interferir en el proceso de la herencia, para alterar la estructura genética de su propia especie".

GORDON RATTRAY TAYLOR.

I.—GENÉTICA Y PSIQUIATRÍA

A PRIMERA VISTA LA GENÉTICA psiquiátrica no parece tener consecuencias prácticas a nivel de psiquiatría clínica. Incluso se ha dado más importancia en las últimas décadas a campos como la psicoterapia, el psicoanálisis, la psiquiatría social, la selección de personal, la terapia de grupo, y, como ha señalado alguna vez Slater, se han mezclado preocupaciones de estirpe antropológica, sociológica e incluso de teoría política.

* Trabajo presentado el 19 de febrero de 1970, como parte del curso monográfico: Avances recientes en psiquiatría (Curso de Actualización pre-VI Congreso Nacional de Ciencias Neurológicas y Psiquiátricas).

** Profesor de la U.N.A.M. (Facultad de Medicina). Psiquiatra del Instituto Nacional de Neurología. Psiquiatra-Consultor del Instituto Nacional de Cardiología.

Este desarrollo unilateral se hace patente en muchos libros de texto en que prácticamente no se tratan los aspectos genéticos y hereditarios de las enfermedades mentales. No pretendemos que se hagan revisiones exhaustivas de temas que muchas veces deben reservarse al especialista, pero sí que se incluyan los hechos ya firmemente establecidos y que contribuyan a hacer una composición más completa de la patología mental. Los autores de dichas obras responden en su mayoría al sentimiento de que el reconocimiento de los factores hereditarios implica un abandono de todo intento terapéutico, una aceptación de una especie de predestinación. Consideran que una actitud terapéutica optimista debe ignorar e incluso negar los factores hereditarios y acentuar así la individualidad del caso. Volviendo a Slater, y según él, pueden encontrarse las raíces de tal postura en los planteamientos filo-

sóficos de Dewey, para el cual no debe aceptarse más verdad que la que tiene aplicaciones prácticas convenientes.¹ Pero éste no es nuestro tema, ni ocasión para tratarlo.

Quiero hacer sin embargo mención de que todo enfoque tan evidentemente parcial conduce a actitudes anticientíficas. El dogmatismo a ultranza, la arrogancia de creer que se posee la única verdad, hacen olvidar con demasiada frecuencia la humildad y precaución características de la ciencia. La ventaja que acarrea el estudio de la genética psiquiátrica es la de volver a relacionar vigorosa e íntimamente a la psiquiatría con todas las demás disciplinas biológicas. Al fin y al cabo la psiquiatría ha sido y sigue siendo una rama médica, y no debemos alejarnos de sus bases lógicas.

La actitud contemporánea es ya algo más profunda y se empiezan a entender los alcances e implicaciones de la relación naturaleza y medio ambiente. No se trata de desviar el fiel de la balanza hacia uno u otro lado, sino de entender los fenómenos biológicos como una constante interrelación entre el individuo y su medio ambiente.

Quizás nos conviniese recordar que la genética es el estudio científico de la herencia y de la variación, llamada así por W. Bateson en 1906. Sus crígenes sin embargo deben hacerse llegar a Mendel quien establece 40 años antes las primeras leyes generales de la herencia. Hoy en día, y dejando a un lado todo lo que puede derivarse de una moda más o menos generalizada, hay cierto acuerdo en considerar los estudios genéticos como el meollo de la biología y esto se debe a que sus implicaciones alcanzan gran número de disciplinas: Antropología, Medicina, Bioquímica, Fisiología, Psicología, Ecología, Sistemática, Morfología Comparada, Paleontología, y quizás algunas más. En cualquiera de estas disciplinas puede colaborar un genecista lo cual plantea el problema inverso. En el campo por ejemplo de la genética psiquiátrica que es el que nos ocupa, uno de los problemas fundamentales para el avance de la investigación es la necesidad de equipos que abarquen investigadores de varios campos.

Ya empiezan a encontrarse aplicaciones de esta ciencia alguna vez llamada teórica. El descubrimiento de las causas hereditarias de muchas enfermedades y malformaciones ha determinado un interés creciente por la genética médica que, a su vez, lleva a la comprensión y ya posible control de dichos determinantes. Recordemos que en el cultivo y cría

la genética supone un instrumento fundamental. También constituye una esperanza para la alimentación de la población mundial que cada día aumenta más. Finalmente, la aplicación de la genética puede llevar al mejoramiento del bagaje hereditario del hombre, lo que constituye la meta de la eugenesia.

II. INVESTIGACIONES RECIENTES

Cuando me encargaron realizar este trabajo de revisión pensé primero en recorrer, si no todos, casi todos los capítulos nosológicos de la psiquiatría. Me convencí muy pronto de que no solamente nos faltaría tiempo, sino que conduciría al tedio enorme de recorrer listas interminables de trabajos e investigaciones. Por ello, en lugar de volverme a ocupar de aportaciones que muchos de ustedes conocen tan bien o mejor que yo: los estudios en gemelos, en esquizofrenia, en psicosis orgánicas, etc., preferí circunscribirme a lo que puede constituir el inicio de nuevas vías de investigaciones en genética psiquiátrica.

III. ALTERACIONES CROMOSOMICAS

El estudio citogenético es un recurso que cada día se incluye en mayor número de especialidades y las unidades pediátricas, endocrinológicas, de educación especial, y claro está de psiquiatría, incorporan laboratorios de este tipo. Podemos ocuparnos de cuatro aportaciones fundamentales y recientes.

a) *Oligofrenias*

En este capítulo las alteraciones cromosómicas pueden encontrarse en el número o en la estructura.

Cambios en el número de cromosomas.

Recordemos que en la investigación de Akesson de los 205 casos de deficiencia mental severa sólo pudo determinarse la causa etiológica en 21 y, de éstos, 13 correspondían a una alteración cromosómica, a una alteración en el número de cromosomas.

Por otro lado, el eminente genetista escocés Court Brown señala que por lo menos el 1% de los niños que nacen tienen una anomalía cromosómica observable²

Todas estas consideraciones fueron posibles a partir de 1956, fecha en que J. H. Tjio y A. Levan establecieron y demostraron definitivamente que el número de cromosomas en el humano es de 46. A lo reciente de esta aportación, pueden achacar ustedes el que muchos libros que aún circulan señalen 48 cromosomas como el número específico de nuestra especie. Esto que parece a primera vista un error grosero tiene fácil explicación cuando se recuerdan las tremendas dificultades técnicas que tuvieron que enfrentar los que intentaron primero contar los cromosomas.

Aún más reciente es el descubrimiento de la primera anomalía cromosómica indiscutiblemente ligada con trastornos del desarrollo. Fue en 1959, consistió en la identificación de la trisomía 21, y se debió al grupo de investigadores franceses Turpin, Lejeune y Gauthier.

1.—Anomalías de los cromosomas sexuales.

La aberración cromosómica más común de este grupo es el llamado síndrome de Klinefelter. Se trata de hombres no fértiles, de pequeños testículos después de la pubertad, y en quienes no se lleva a cabo la espermatogénesis normal. La conformación corporal se ha descrito como eunucoidea y puede haber ginecomastia, aunque las variaciones en la clínica son grandes. El retardo mental se asocia con mucha frecuencia a este síndrome, no suele ser muy marcado aunque la frecuencia de este cuadro es relativamente grande. Se ha calculado en uno por 400 hombres.

Los pacientes suelen ser usualmente positivos en la investigación de cromatina sexual. Tienen 47 cromosomas y su fórmula sexual es XXY. Existen sin embargo ejemplos de mosaicismo que usualmente adoptan la fórmula XXY/XX. Quizás convenga recordar un par de variantes descritas, que cursaban con retardo mental. Se trata del caso de Fraccaro y Col. (1960) que además de la deficiencia mental presentaba un escroto dividido, pene, cardiopatía congénita y malformación renal; tenía 49 cromosomas con aparente trisomía de los cromosomas 8 y 11, y una fórmula sexual XXY. El otro caso es el reportado por Bray y Josephine (1963), también con retardo mental, con 49 cromosomas y con una fórmula sexual de XXXYY.

Otra anomalía dentro de este grupo consiste en que el óvulo contenga un par de cromosomas X en lugar de uno solo. Si el espermatozoide añade otro,

el cigoto contendrá 47 cromosomas con una fórmula sexual XXX, las llamadas mujeres "triple X". En la mayor parte de estos casos hay retardo mental pero no se encuentran otros signos llamativos. Como en el caso anterior se han reportado en la literatura mundial unas cuantas variantes de esta condición.

Quizá el descubrimiento más reciente es el de la fórmula sexual XYY, XXYY o bien un mosaico, encontrado en gran número de jóvenes delincuentes, del sexo masculino, habitualmente altos, y con un grado de retardo mental bastante marcado. La correlación a nivel de mujeres delincuentes se está intentando comprobar desde hace unos años por el grupo londinense, y sí parece haber un porcentaje mayor de anomalías cromosómicas en este grupo que el que podría esperarse en la población general.

Hay algunas anomalías más de los cromosomas sexuales pero realmente raras y de interés para el especialista. Entre las disgenesias ováricas tenemos que citar el síndrome de Turner. Suele haber retardo mental leve, ovarios muy poco desarrollados, malformaciones viscerales, cuello característico, y los caracteres sexuales secundarios no suelen aparecer, existiendo una amenorrea de tipo primario.

La mayoría de estos pacientes son negativos en la búsqueda de cromatina sexual, tienen 45 cromosomas y una fórmula sexual de XO. Hay algunos casos también de mosaicismo con fórmulas XO/XX, XO/XY y XO/XYY. También existen gran número de variantes en que no nos detendremos.

2.—Anomalías autosómicas.

Debe presidir este grupo la enfermedad de Down o Trisomía 21. Son individuos con 47 cromosomas debido a que el número 21 se encuentra triplicado. Sin embargo, en algunos casos de enfermedad de Down el cariotipo es de 46 cromosomas con un cromosoma anormalmente largo que puede pertenecer al grupo 13-15, 16-18 ó 21-22. Para explicar esto se recurre al fenómeno de la translocación. En cuanto a las variantes en los hallazgos citogenéticos, no faltan tampoco las variantes y excepciones que no merece la pena recorrer en esta ocasión.

Los descubrimientos de esta condición propusieron reemplazar el nombre de mongolismo por el de trisomía 21 insistiendo en que es precisamente el número 21 el "cromosoma que se encuentra en triple ejemplar en esta enfermedad".³ Conviene recordar también uno de los caracteres constitucionales más llamativos en esta condición y que consiste en el

típico dermatoglifo de estos enfermos, que permite hacer un diagnóstico basándose en cuatro criterios fundamentales: orientación transversal de las crestas papilares de la porción distal de la mano en lugar de la orientación oblicua normal, presencia de un rizo de abertura cubital sobre la eminencia hipotenar, sobre elevación del trirradio axial en posición medio-palmar, y, quizás el signo más llamativo, la presencia de un solo pliegue de flexión de la mano (pliegue palmar transverso). Este último carácter patológico recuerda el tipo de pliegues palmares de los antropoides a quienes facilita la prensión con toda la mano.

La debilidad mental de los trisómicos 21 ha sido muy estudiada pero no han podido establecerse particularidades sintomáticas. Hay una limitación de las facultades de abstracción que sitúa al cociente intelectual por debajo de 70. Hay asimismo un deterioro progresivo en función del envejecimiento del paciente (Zeaman y House, 1962). Ha habido autores, como Webster (1963), que han postulado la existencia de trisómicos 21 con inteligencia normal, sin que se haya demostrado jamás excepto en casos de mosaïcismo.

Las demás anomalías autosómicas parecen ser mucho menos frecuentes como causa de retardo mental. Se han descrito dos complejos de malformaciones congénitas múltiples asociadas con trisomías del grupo 16-18 y 13-15. Fueron sin embargo pacientes recién nacidos o muertos en la primera infancia.⁴ Actualmente se piensa que el cromosoma afectado es el 18 pero el interés práctico de esta condición es relativo ya que el promedio de vida es de 3 a 7 meses.

Cambios Estructurales.

Se identifican con mucha menos frecuencia estos cambios estructurales y en su mayoría consisten en translocación, que es la más importante, borradura, duplicación y formación de anillo.

Una translocación es un intercambio de cromatina entre cromosomas después de que éstos se rompen. Los dos productos del cambio (que se llaman T1 y T2) pueden distinguirse de los homólogos normales, pero si la cantidad de material cromatínico intercambiado es igual en tamaño, la translocación no puede puntualizarse morfológicamente.⁵

Una translocación frecuentemente hallada en grupos humanos es la consistente en intercambio de

material entre un cromosoma del grupo 13-15 y un cromosoma del grupo 21-22. De los cuatro productos posibles sólo uno es normal, otro tiene material 21 en poca cantidad, otro un cariotipo similar al del producto original y el cuarto un exceso de material 21, lo cual constituye casi una trisomía 21. Esta última condición se asocia con mongolismo.

En 1964, Clarke y Col., describieron una familia con translocación entre el cromosoma número 3 y uno del grupo "X-6-12" o grupo C. Se identificó a esta familia a partir de un probando con retraso mental y anomalías esqueléticas.

También recientemente, se ha descrito un nuevo síndrome llamado del "grito del gato" o síndrome de Lejeune. La anomalía citogenética consiste en una borradura parcial del brazo corto de uno de los cromosomas número 5. Los niños enfermos son mentalmente subnormales y emiten un grito muy característico que se atribuye a una falta del desarrollo de la porción alta de la laringe. Existe una hipotonía marcada, microcefalia, se ha encontrado arriñencefalia bilateral y agenesia del nervio óptico en un caso. Tampoco han faltado en este grupo las variantes y excepciones en cuanto a hallazgos citogenéticos.

Todos los días se reportan nuevas anomalías cromosómicas. Vuelvo a insistir en que el trastorno, sobre todo en el número de cromosomas, supone una tremenda patología, y probablemente el progreso en las técnicas citogenéticas nos conduzcan a demostraciones de anormalidades cromosómicas más sutiles.

Una nueva vía de investigación citogenética consiste en la obtención de células amnióticas por amniocentesis en la mujer embarazada, células que se saben ahora son de naturaleza fetal y que pueden estudiarse desde el punto de vista cromosómico (Steele y Breg, 1966). Puede demostrarse así el sexo del feto y las anomalías cromosómicas que pudiera tener. El desarrollo de esta técnica permitirá establecer, entre otras cosas, la etapa precisa en que se producen muchas embriopatías.

b) *Criminalidad.*

Ya hemos hecho mención en el capítulo de oligofrenias de la aportación fundamental de Court Brown respecto a los jóvenes delincuentes con fórmula XYY. Haciendo a un lado la espectacularidad de estas relaciones causa-efecto, el capítulo de la criminalidad puede ser abordado no sólo citoge-

néticamente, y seguramente que estudios genealógicos y de frecuencia aclararán muchos más aspectos.

c) *Drogas.*

Estamos en plena discusión sobre la posible acción de las drogas alucinógenas sobre la estructura cromosómica. Por un lado se piensa que el consumo sostenido y de dosis altas conduce a una mayor frecuencia de rompimientos cromatinicos en el individuo. A la cabeza de esta postura se encuentra, entre otros, el destacado investigador neoyorquino Cohen. Otras escuelas, entre las que se cuenta la inglesa, piensan que tales rompimientos no ocurren con mayor frecuencia en estos pacientes. Esta discusión sirve para ilustrar un punto de interés.

El criterio utilizado para juzgar si hay o no rompimiento cromatínico varía de laboratorio a laboratorio e incluso de investigador a investigador. Para unos, además de poderse visualizar el rompimiento, debe haber separación completa de la porción y, para otros, la simple solución de continuidad observable al microscopio basta. En Londres, tuve oportunidad de colaborar en el estudio de un joven adicto a LSD, y no tardamos en encontrar diferencias de lectura del cariotipo. De todas formas, esto no es más que el principio de una vía de investigación que se me antoja prometedora no solamente a nivel de los psicodislépticos sino en relación con todos los psicotropos en general.

d) *Senilidad.*

Se venían ya señalando desde hace algún tiempo las alteraciones cromosómicas en pacientes de edad. Quien más se ha ocupado de este problema desde el punto de vista cromosómico es J. Nielsen de Dinamarca. En realidad los trastornos encontrados en estos estudios cuyos reportes se multiplican día con día es la falta de material genético, expresada en "desaparición" de cromosomas. Esto sucede con el envejecimiento pero todavía en forma más marcada en los casos de demencia y se ha interpretado, desde el punto de vista teórico, como una falta de ADN o ARN. El propio Nielsen ha apuntado el interés de tratar las demencias en su iniciación con ADN o ARN o bien precursores de estas sustancias.⁶ Esto nos conduce a recordar los intentos terapéuticos he-

chos por Nieto en nuestro país con ácidos adenilicos y cuyas investigaciones merece la pena proseguir.⁷

También señala Nielsen que el estudio con diferentes hormonas y vitaminas sobre los fenómenos cromosómicos de la edad, que él califica de hipodiploides, pueden revelar posibilidades terapéuticas de interés. El mismo estudió cromosomas de personas de más de 70 años cultivándolos en suero de donantes jóvenes y observando un aumento en la división celular, y encontrando así un número mayor de metafases. Interpreta esto como indicador de la existencia de una substancia en el suero de la gente de edad que impide las divisiones celulares. Esto habla en favor de una búsqueda de terapéuticas específicas y no sintomáticas como ocurre habitualmente en la terapéutica gerontopsiquiátrica.⁸

IV. LOS EQUIVALENTES AFECTIVOS

Personalmente entré en contacto con la obra de Fernández da Fonseca a través de la crítica de su trabajo, hecha por nuestro mutuo maestro el Dr. E. Slater. Se refiere a la investigación en términos positivos y señala además las grandes posibilidades que abre para la investigación futura.⁹

1.—El concepto de equivalentes afectivos.

Dice el propio Fernández da Fonseca que "a falta de un término calificativo que designase mejor ciertas variaciones del humor así como ciertos síntomas de expresión somática que en el fondo nos parecen corresponder a formas subdepresivas, utilizamos la expresión de *equivalente afectivo* (sería más correcto decir equivalentes patoafectivos)".¹⁰

Entre las personalidades prepsicóticas de los probandos de esta investigación que comprendió 60 gemelos se encontró un gran número de temperamentos ciclóticos y cicloides, así como entre gran número de los familiares. Estas variaciones se expresaban en forma de crisis periódicas de hiperactividad, de irritabilidad, de insomnio, de astenia, de manifestaciones ansiosas e hipocondriacas. Kallmann había ya señalado en 1950 alteraciones de este tipo entre sus probandos de gemelos.

Estas variaciones de expresión "pura o predominantemente psíquica" deben colocarse junto a trastornos tipo tensión premenstrual, crisis periódicas o alternas de disminución y exacerbación de la libido así como crisis de cefalea periódica. Existe en el otro extremo, perturbaciones de expresión predo-

minantemente somática que muchos diagnostican hoy en día como organoneurosis, otros como perturbaciones psicósomáticas, pero que tienen en este caso la particularidad de repetirse periódicamente, separadas o asociadas entre sí y otras veces antecediendo o alternando con verdaderos accesos afectivos endógenos. Distingue el autor cuatro grandes grupos de trastornos más o menos cíclicos:

- a) Crisis reumatoideas, neurálgicas y de lumbago, de aparición periódica, cuya incidencia en el grupo (probandos, gemelos biovulares, padre y hermanos) es de 5.5%.
- b) Crisis asmatiformes periódicas, con una incidencia de 2.8%.
- c) Crisis de úlcera péptica o de quejas gástricas intensas y recidivantes en 3%.
- d) Crisis de eczema, eritema, neurdermatitis y dermatosis de tipo recurrente en 2.5%.

Lo que caracteriza estas crisis es su tendencia a recidivar, a no ceder fácilmente a las diferentes terapéuticas somatofarmacológicas, a su remisión espontánea un gran número de veces y a su frecuente asociación con accesos afectivos endógenos, llegando a ocurrir que los trastornos desaparezcan en el momento de iniciarse una crisis franca de depresión periódica.

Ya Lange en 1928 afirmaba que en las catástrofes periódicas que sirven de fundamento a la melancolía se manifiestan fácilmente alteraciones orgánicas de toda índole, incluyendo algunas que se presentan sólo durante esos períodos, como es el caso de ciertas úlceras gástricas. El Prof. Baruk por su parte, piensa que algunas algias periódicas pueden representar verdaderos equivalentes de las psicosis maniaco-depresivas.

Con estos estudios Fernández da Fonseca no pretende en forma alguna negar la existencia de úlcera péptica, de crisis reumatoides, de lumbago o asmatiformes de otra etiología orgánica, constitucional o psicogénica, así como tampoco pretende afirmar que la periodicidad de las crisis constituyen un atributo único y exclusivo de las perturbaciones afectivas. Considera que estos accesos de expresión somática, con clara tendencia recurrente, cuando se asientan en *personalidades timopáticas*, suelen tener muchas veces el mismo significado etiopatogénico

que las variaciones cíclicas de los temperamentos ciclotímicos y cicloides. Constituirían así verdaderos "equivalentes afectivos orgánicos" de estados subdepresivos, del mismo modo que son "equivalentes afectivos psíquicos" las crisis periódicas de hiperactividad, de irritabilidad e insomnio que se suceden o alternan con sensaciones prolongadas de fatiga, de cefalea intensa, de manifestaciones ansiosas o hipocondriacas.

A. Incidencia de trastornos somáticos.

Ya Lange (1928) y Kallmann (1950) señalaron la tendencia que tiene la psicosis maniaco-depresiva a coexistir con gota, diabetes y obesidad. Slater en 1936 encontró cierta relación entre perturbaciones afectivas y trastornos cardiovasculares (accidentes hemorrágicos cerebrales, trombosis coronarias, etc.).

Precisamente en el terreno de los trastornos cardiovasculares, encontró Da Fonseca un 21.3% de causas de muerte entre los padres atribuibles a esas razones y un 16.9% entre los hermanos. Y hay que agregar a estas cifras un 9.3% de muertes por accidentes vasculares cerebrales entre los padres de los probandos y un 9.2% entre los hermanos. Tomando globalmente el grupo desde el punto de vista de los trastornos cardiacos, vasculares e hipertensivos, se puntualiza un 15% de los probandos, 23.3% de los padres y un 10.2% de todos los hermanos (excepto los gemelos uniovulares).

El cáncer estuvo representado entre las causas de muerte con un 17.3% entre los padres y un 17.4% entre todos los hermanos (excepto los gemelos univitelinos).

Todas estas cifras no son comparables con una población general por motivos obvios, pero además porque muchos de los representantes del grupo estudiado no ha muerto aún. Entre los síndromes somáticos restantes no se apreció una incidencia considerable. La tuberculosis y los trastornos ginecológicos tuvieron una frecuencia de 13.3% entre las probantes y 11.1% entre los gemelos, y fueron tratados quirúrgicamente. La patología endócrina y la neurológica no estuvieron representadas en forma significativa.

Hubo en el grupo estudiado algunas anomalías hereditarias. Daltonismo en una familia, sordera parcial en una pareja de gemelos, ceguera parcial y asimetría del tronco en otra pareja de gemelos, y en otra más atrofia de los músculos de la eminencia tenar.

2. Diagnóstico.

No es sino hasta ahora cuando se le empieza a dar su verdadero sentido al término de equivalente. Existen algunos antecedentes como el término de *afecto depresivo latente* (Cleghorne y Curtis) o el de *equivalente depresivo* (Kraines), utilizados para algunas manifestaciones somáticas de fondo depresivo. Son expresiones incompletas en relación con el término de Da Fonseca, ya que no incluyen como lo hace éste, los síntomas que traducen un talante de tonalidad hipomaniaca (y ésta muy especialmente en ciertas formas dermatológicas). Ocurre algo semejante con algunas crisis de hiperactividad o de exacerbación de la libido, en el plano de la expresión psíquica.

A nuestro entender, dice Fernández "accesos con tendencia nítidamente recurrente, que se instalan en personalidades timopáticas tienen pues el mismo valor, hasta cierto punto, y el mismo significado etiopatogénico que las variaciones cíclicas de los temperamentos ciclotímico y cicloide, es decir, que las crisis periódicas de hiperactividad, de irritabilidad y de insomnio, sucediéndose o alternándose con sensaciones prolongadas de fatiga, de cefalea intensa, de manifestaciones ansiosas o hipocondriacas".¹¹ Basándose en este enfoque el autor considera más acertado situar estos cuadros fuera de la dimensión neurótica y dentro de un concepto integral psicósomático. Después de criticar algunas opiniones psicoanalíticas declara: "pensamos que hablar de puras circunstancias accidentales de conflictos predominantemente libidinosos, como pretende el concepto psicoanalítico de la personalidad en relación con los referidos síndromes de carácter llamado psicósomático, representan más bien valencias de expresión psíquica o de expresión somática de círculos endógenos más amplios, dentro de una concepción antropológica más global y, en nuestros casos, particularmente timopática".

El diagnóstico deberá fundamentarse en lo que los autores ingleses llaman "loading" y que puede traducirse como carga o predisposición. Esto quiere decir que un síntoma o un grupo de síntomas no cuentan sólo por su apariencia ni pueden interpretarse como reactivos a una situación de stress emocional actual o histórico del individuo, sino que representan el extremo de una cadena etiopatogénica cuyas raíces dependen de determinantes heredobiológicos de la personalidad. Una patografía indivi-

dual sólo puede comprenderse y valorarse adecuadamente en función de un estudio detallado de estos antecedentes.

El criterio etioclínico es pues pluridimensional aunque en este grupo de trastornos se hace hincapié en la estructura heredoconstitucional. Los factores vivenciales, cuya repercusión sobre la estructura mencionada puede desencadenar una expresión patológica, obedecer a determinados patrones que a su vez permitan una orientación terapéutica. Es probable que los centros diencefálicos, la intervención del sistema neurovegetativo cuyos centros se encuentran bastante cercanos a los del talante, así como la substancia reticular mesodiencefálica y los mediadores adrenérgicos, juegan papeles preponderantes. Da Fonseca señala que una hipótesis patogénica seductora consiste en admitir que estas expresiones timopáticas somáticas ocurrirían en individuos con un sistema *neurovegetativo labil* o poco maduro. El sistema neurovegetativo así como la estructuración de la personalidad, maduran durante la infancia y la adolescencia y por eso es difícil diagnosticar una depresión o una manía en estos periodos de la vida.

3. Genética.

Se considera en general a la personalidad ciclotímica o timopática (debido a un factor hereditario dominante) como un terreno que predispone a perturbaciones afectivas. Y si este individuo asocia además una predisposición genética a la inmadurez del sistema neurovegetativo, reúne las condiciones para poder expresar una *perturbación* a nivel de sus órganos más débiles, y ésta bajo la forma de un equivalente. Esta hipótesis patogénica no es tan teórica como pudiera creerse y baste recordar que la noción de equivalente es usada en otros aspectos de la clínica como por ejemplo en la epilepsia. También dentro del campo de la psiquiatría, en particular en el gran capítulo que ha dado en llamarse medicina psicósomática, existen entidades como por ejemplo la neurosis cardiaca, que son verdaderos equivalentes, en este caso de la angustia.¹² Fernández señala muy atinadamente que hay que ser precavido en la interpretación de estos cuadros ya que "fenotipos clínicos muy parecidos pueden tener como punto de partida estructuras genotípicas enteramente diversas". La diferencia precisa entre cuadros de tipo neurótico y fenómenos psicóticos la sitúa a niveles fisiopatológicos cualitativa y cuantitativa-

te diferentes. Naturalmente que las perturbaciones afectivas las hace descansar en una concepción *diencéfalo-visceral*, que a su vez tiene su repercusión sobre los aspectos terapéuticos.

Antes de ocuparnos en la parte final de esta intervención, de dichos aspectos, quisiéramos detenernos un momento en una concepción general que nos parece engranar bastante adecuadamente con esta evidencia genética. Nos referimos a lo que Eysenck llama los *niveles* de la construcción teórica planteada en su reciente libro sobre las neurosis.¹³ Como es sabido este autor pugna por planteamientos de tipo racional que son los únicos "científicos", excluyendo en esta forma los basados en nociones difícilmente comprobables experimentalmente y asimismo los que se originan en forma empírica. Para este autor el genotipo se manifestará por medio de *dimensiones* y no de *categorías*, como estamos acostumbrados tradicionalmente en psiquiatría. A las dimensiones de introversión y extroversión demostradas experimentalmente desde hace ya tiempo,¹⁴ añadió las de normalidad y de neuroticismo (llamada anteriormente de emotividad y también de inestabilidad). En los cuatro cuadrantes que determinan estas coordenadas hallan su lugar las diferentes manifestaciones pertenecientes o bien a trastornos de personalidad o bien las que se manifiestan como trastornos de conducta.

Supone pues Eysenck un primer nivel que llama de equilibrio *inhibición-excitación*, determinado genéticamente y con bases fisiológicas y anatómicas en el sistema nervioso. El segundo nivel, el cual se estructura a través de un condicionamiento sea éste adecuado o no, es el que denomina *introversión-extroversión*. Es aquí donde el medio ambiente ejerce su acción más considerable y hasta cierto punto modela y modifica las expresiones conductuales del sujeto. Un sujeto es pues siguiendo este razonamiento el producto de la siguiente fórmula: $Pr = Pc \times Ma$. En una última instancia coloca el autor lo que llama *actitud* o *hábito de pensamiento*, que son los que determinan nuestras conductas políticas por ejemplo. Se trata de una interpretación bio-social de la personalidad y su patología, pero resulta atractiva por la lógica conexión de los hallazgos experimentales más recientes y además por la flexibilidad que permite ya que cada determinante, sea éste biológico o social, halle su nivel y su importancia particular.

Es interesante pues hacer notar que por dos caminos diferentes, la psicología clínica y la genética, aunque ambos basados en hallazgos experimentalmente fundamentados, conducen a concepciones teóricas muy similares y muy apartadas de todo tipo de especulación. Existe en psiquiatría una necesidad cada vez más imperiosa de cambiar nuestras actitudes intelectuales hacia los problemas que se plantean. Es indudable que es difícil abandonar un sistema categorial, para utilizar concepciones basadas en análisis factorial, en correlaciones estadísticas, en matices al fin más complejos y más numerosos. Pero digo que es imperiosa la necesidad porque cada vez resulta más grotesco seguir a la zaga en la investigación científica, sólo porque no nos decidimos a emplear las evidencias y la instrumentación con que ya contamos.

4. Tratamiento.

Volviendo a las ideas de Fernandes da Fonseca, concordamos con él en que a los "individuos con equivalentes afectivos de expresión psíquica o de expresión somática, además de las sustancias farmacoterápicas adecuadas, se debe administrar siempre un fuerte apoyo psicoterápico". Hay que tener en cuenta en el tratamiento de estos estados periódicos que probablemente obedecen a ritmos internos la posibilidad de remisiones espontáneas, y por lo tanto ser prudentes tanto en la instalación de la terapéutica como en la valoración de los resultados. Hay ocasiones en que es necesaria una intervención enérgica, sea que el equivalente se prolongue en un estado hipomaniaco o bien derive a una depresión grave, ocasionando así una verdadera desorganización del comportamiento social.

Cabría aquí hacer una digresión que el propio Da Fonseca esboza, en el sentido de las complicaciones secundarias de ciertos tratamientos farmacológicos. Es sabido desde antiguo y no sólo en psicofarmacología que existe una susceptibilidad personal a los medicamentos. Esta susceptibilidad puede a veces ser de grupo e incluso étnica, como al parecer ocurrió con el haloperidol. Las dosis empleadas en Bélgica y en Canadá para obtener efectos terapéuticos eran tan espectacularmente diferentes que tuvo que recurrirse a una explicación de tipo genético.¹⁵ Por otro lado, los efectos secundarios se manifiestan de diferente manera en los sujetos y Kirsner (citado por Fernandes da Fonseca) mostró que 2 mgrs. de reserpina diarios, administra-

dos por vía oral durante un cierto tiempo, son suficientes para ejercer una actividad ulcerogénica (tipo úlcera péptica) en individuos con cierta "reactividad propia". Aquí, en el Instituto Nacional de Neurología y en colaboración con el Dr. Ruiz Maldonado, hemos podido reunir algunos casos de dermatitis por administración de butirofenonas a altas dosis. Claro está que este efecto indeseable no se produce en el ciento por ciento de los pacientes tratados con este fármaco y hay que recurrir nuevamente a una explicación paralela a la del locus minoris resistentiae.

Fernandes da Fonseca insiste mucho en el apoyo psicoterapéutico el cual debe mantener al paciente "compensado y autoconfiante", hacerlo menos receptivo a los traumatismos cotidianos y ejercer sobre el paciente cierta vigilancia, con el fin de actuar inmediatamente en caso de desencadenarse una crisis afectiva franca.¹⁶

No queremos terminar sin señalar lo que consideramos una idea personal dentro del capítulo de la terapéutica de los equivalentes afectivos. En íntimo contacto con nuestro maestro el Prof. Nieto nos familiarizamos, ya desde hace años, con las posibilidades terapéuticas del carbonato de litio. Como se sabe, casi todos los investigadores que han trabajado con él coinciden en que su indicación fundamental es como profiláctico y esto, sobre todo, de los accesos maniaco-depresivos. Hay sin embargo también disminución, en los estados mixtos de psicosis maniaco-depresiva, en la frecuencia de los accesos depresivos. Basados en estas consideraciones y en toda la evidencia resumida en este trabajo, hemos intentado desde hace algún tiempo estudiar el alcance preventivo del carbonato de litio en ciertas manifestaciones "psicosomáticas" que hemos considerado como equivalentes afectivos. Esta investigación está en su fase inicial y no tendría ningún valor señalar los resultados, pero sí me parece de interés puntualizar el esfuerzo que estamos haciendo en este sentido y principalmente en el área de las manifestaciones cardiovasculares.

5.—A modo de Conclusiones.

Podríamos decir que:

a.—La investigación genética ha evidenciado la existencia de equivalentes afectivos.

b.—Muchos trastornos psicossomáticos pueden deberse, etiológicamente, a expresiones monosintomáticas de la psicosis maniaco-depresiva.

c.—En el momento actual de nuestros conocimientos el diagnóstico es todavía difícil y rara vez seguro.

d.—El engranaje del genotipo con carga timopática con un fenotipo con manifestaciones de equivalentes afectivos, de ser puntualizado, puede abrir una importante vía de investigación.

e.—Muchas alteraciones psicossomáticas, probablemente verdaderos equivalentes afectivos, responden a los mismos fármacos que sirven para tratar las crisis agudas de psicosis maniaco-depresiva.

f.—El carbonato de litio podría ser, de resultar fructífera la investigación en curso, el fármaco de elección para la profilaxis de los equivalentes afectivos.

V. OTROS TEMAS DE INTERES

Ya señalábamos al principio de nuestro trabajo que no convenía intentar agotar el tema pero me parece de interés señalar unos cuantos puntos más.

a) Errores del metabolismo.

Un simple trabajo, el de Crouch y Evanhoe muestra la importancia de este capítulo. En él recopilamos todos los errores congénitos del metabolismo identificados hasta 1967 dividiéndolos en: errores del metabolismo proteínico, errores del metabolismo de carbohidratos, errores del metabolismo de lípidos, errores del metabolismo mineral, errores del metabolismo conexo con sangre, y miscelánea de errores del metabolismo. Sumaban entonces 79 y ya para esta fecha son más. Están indicadas asimismo las condiciones que cursan con deficiencia mental o alteraciones del sistema nervioso central.

Decía que este simple trabajo subraya la importancia del capítulo no sólo por el número de condiciones patológicas ya identificadas sino por la gran posibilidad terapéutica que este tipo de diagnóstico genético acarrea. En gran cantidad de errores congénitos del metabolismo se pueden instalar dietas adecuadas que permitan un desarrollo normal somático y psíquico. Pero ya hemos tocado con suficiente amplitud el capítulo de las oligofrenias.

b) Psicofarmacología genética.

En 1962 Kalow publicó un libro con el título de Farmacogenética.¹⁷ Con él hacía hincapié en una área de investigación hasta ahora bastante descuidada. Claro está, que desde hace algunos años co-

nocemos trastornos metabólicos hereditarios que no causan sintomatología alguna en circunstancias normales. Pero cuando los individuos reciben tratamiento con algunos fármacos pueden reaccionar desde moderada hasta gravemente. Podríamos resumir dichas condiciones en las siguientes:

1. Deficiencia en deshidrogenasa glucosa-6-fosfato. Pueden desencadenarse crisis hemolíticas con naftalina, acetanilida y algunos compuestos sulfamínicos.

2. Deficiencia en pseudo-colinesterasa. Puede producirse apnea prolongada cuando se usa procaina u otros anticolinesterásicos.

3. Trastorno llamado Hb Zurich. Puede haber crisis hemolíticas en los portadores que ingieran sulfamidas.

4. Inactivación lenta de la isoniacida. El uso de isoniacida puede acarrear efectos tóxicos.

5. Porfiria. Con el uso de barbitúricos pueden desencadenarse ataques de abdomen agudo o bien manifestaciones neuropsiquiátricas diversas.

Debemos pues, los médicos, estar atentos a estos verdaderos rasgos bioquímicos genéticamente determinados. Además, es importante estudiar a los familiares de estos enfermos ya que pueden ser también portadores de dichas anomalías.¹⁸

c) Genética y Eugenesia.

Kraepelin señalaba ya en sus lecciones de psiquiatría que "el médico familiar tiene más de una vez manera de impedir los matrimonios entre personas enfermas o de mente debilitada".¹⁹ Hoy, hemos visto que gran cantidad de trastornos psiquiátricos pueden deberse a causas genéticas a través de alteraciones cromosómicas, de errores congénitos del metabolismo o de traducciones más o menos completas y más o menos típicas de genes patológicos.

Las medidas que tienden a combatir estas causas etiológicas a un nivel aún más radical constituyen la eugenesia. El control genético o eugenésico es posible teóricamente pero nos encontramos todavía con muchas dificultades para llevarlo a la práctica. Esto se basa principalmente en que apenas sabemos lo que es deseable y lo que no lo es desde el punto de vista eugenésico. No podemos, al tomar una medida de este tipo, prever sus consecuencias indeseables.

Tomemos como ejemplo la inteligencia y sus desviaciones patológicas que llamamos deficiencia mental.

En este capítulo hay que hacer una distinción entre la deficiencia mental ligera y la severa. Estos últimos, los idiotas e imbeciles, forman una franja de población que no está realmente incluida en la sociedad. El número total de ellos no es grande, y económicamente no suponen una gran carga para la comunidad. Ya hemos visto que desde el punto de vista etiológico las causas son heterogéneas, y cuando están involucradas causas genéticas, los responsables son pocos genes pero de gran trascendencia. El ejemplo típico es la fenilcetonuria, debida a un gene autosómico recesivo. La investigación de este error del metabolismo causado por ese gene nos ha permitido reconocer al heterocigoto, y también preservar su cerebro contra los efectos de su enfermedad. Con una dieta adecuada es posible un desarrollo normal incluso en el homocigoto. Pero, claro está, el tratamiento indicado puede llevar a un aumento en la frecuencia de este gene, que debería conducir a pruebas pre-nupciales para prevenir la unión de dos heterocigotos. En general, hoy en día las medidas eugenésicas son muy difíciles de tomar para la mayoría de los enfermos graves de deficiencia mental.²⁰

El problema es distinto cuando se trata de deficiencia mental ligera. Ya habíamos dicho que la inteligencia se distribuye siguiendo una curva de Gauss si se toma una población general; los deficientes graves, los débiles mentales y los obtusos son los extremos de la curva. Como la base genética de la inteligencia es multifactorial, cualquier medida eugenésica, para ser efectiva, debería abarcar a toda la población. Para aumentar la inteligencia de la gente en general debería establecerse una pequeña correlación entre inteligencia y fertilidad. Probablemente vamos hacia una reorientación de nuestro sistema de valores en el sentido de que el hombre medio controlará el número de descendientes en su familia. En países donde se ha podido estudiar la diferencia en promedio de inteligencia entre niños deseados, en el sentido de planeación familiar, y niños fruto de accidente en dicha planeación, no hay duda de que los primeros alcanzan niveles superiores.

Si suponemos, como nos propone Slater,²⁰ que el promedio de inteligencia de la población general se elevase en forma sostenida y progresiva, los cam-

bios no se harían evidentes en el grueso de la curva sino en los extremos, y especialmente en el extremo positivo. Si la media de la inteligencia de la población aumentase la mitad de una desviación estándar, las personas con tal nivel de inteligencia alcanzarían seis veces la frecuencia actual que es de 1 por 100,000. Y veamos que opina de esto el propio Slater: "Me encuentro entre los que consideran que la pobreza de inteligencia es de lejos la forma de pobreza más importante que nuestra sociedad padece; y por ello pensaría, que tal cambio tendría grandes y benéficos resultados".

La superioridad en inteligencia no se correlaciona con inferioridad en ninguna otra función biológica, excepto con la fertilidad. Según esto, si dos niños difieren en inteligencia, probablemente el más estúpido tendrá un número mayor de hermanos y hermanas. Así, los padres inteligentes tienen menos hijos que los menos inteligentes. Pero esto tiene relación con su conducta y probablemente no la tiene con sus potencialidades biológicas. Lo que ocurre probablemente es que la gente inteligente limita sus familias pronto y con más éxito. Esto coloca a la población inteligente en una fase temporal de desventaja numérica debida a la diferente fertilidad. Hay quien ha planteado la posibilidad de que dirigiendo en esta forma la eugenesia podamos encontrarnos con efectos indeseables, pero en países como Suecia donde se orienta y educa ampliamente en este sentido, existe correlación positiva de buena inteligencia con buena salud, con habilidad atlética, etc.

En 1947 Fraser Roberts y Slater concluyeron que el control genético podría llevarse a cabo en el campo de la inteligencia sin peligro aparente. Este control se obtendría influenciando los hábitos matrimoniales de la población general. Claro está que esto requiere una mejor educación para proveer al hombre medio de una comprensión elemental de su biología, del mundo en que vive, y de sí mismo y sus propios problemas. Aquí es donde quizás vuelven a encontrarse la psiquiatría y la pedagogía, por el inesperado atajo de la genética y la eugenesia.

d) El hombre y la evolución.

Es indudable que a través del conocimiento genético y de las medidas eugenésicas, lograremos mejores condiciones biológicas y por lo tanto se nos abrirán nuevas posibilidades de existencia. El que el hombre pueda llegar a conducir su evolución tie-

ne, como pueden ustedes adivinarlo, no sólo ventajas. Ya esbozábamos en otro lado la posibilidad de equivocarnos en cuanto a las consecuencias que puedan tener ciertas medidas eugenésicas. Sin embargo, aunque lo que queremos no esté muy claro en todas las mentes, sí sabemos en cambio que no deseamos condiciones patológicas ni subnormalidad en ningún aspecto.

Ser dueños hasta tal punto de nuestro destino biológico implica una toma de conciencia y una responsabilidad a la altura de la cual no parecemos encontrarnos. Por eso considero que precisamente la ciencia que se ocupa de nuestro psiquismo, puede aportar el complemento ideal al planteamiento genético. Muestra de que no soy el único en pensarlo es el número cada vez más grande de textos íntegramente dedicados a esta área interdisciplinaria²¹,²².

Encontramos pues que junto a una genética de la transmisión en que se puntualizan los mecanismos de reproducción, segregación y recombinación de los genes, de una genética llamada fisiológica, se encuentra una genética de la población que también ha sido llamada genética de la evolución. El interés por esta rama se desarrolló a partir de la observación de cambios en los genotipos, cambios debidos a la selección natural probablemente, así como también a la necesidad de producir plantas y animales de ciertas condiciones para nuestra alimentación. Esta "manipulación" de los genotipos nos ha dado cierto sentimiento de creación biológica. En cierta forma augura la revolución a que se refería Huxley en su Mundo Feliz: "La verdadera revolución revolucionaria se hará, no en el mundo exterior, sino en las almas y la carne de los seres humanos".

RESUMEN

Se revisan en este trabajo algunas de las aportaciones más recientes de la genética psiquiátrica. Son puntualizadas algunas alteraciones cromosómicas en relación con la oligofrenia, criminalidad, el abuso de drogas y también los hallazgos en la senilidad.

Por considerarse de gran importancia, se analiza el trabajo de Fernandes da Fonseca sobre los equivalentes afectivos. Su fundamento genético así como su relación con la más diversa patología actualmente llamada psicósomática, plantea un problema digno de investigarse mejor.

Más sucintamente, se recuerdan también aspectos relacionados con los errores congénitos del metabolismo, la psicofarmacología genética, la eugenesia, y se enfoca finalmente el problema que tiene el hombre ante la posibilidad de poder dirigir su propia evolución biológica.

REFERENCIAS

1. SLATER, E.: *Recent Progress in Psychiatry*. Journal of Mental Science. Vol. II. Adlord and Son, Ltd. London, 1950.
2. COURT BROWN, W. M.: *Chromosome abnormalities*. Science Journal, February, 1966.
3. TURPIN, R., LEJEUNE, J. y GAUTHIER, V.: *Les Chromosomes Humains*. Gauthier Villars. Paris, 1965.
4. CROME, L. y STERN, J.: *The Pathology of Mental Retardation*. Churchill, Ltd. London, 1966.
5. BISHOP, A. y COOKE, P.: *Human Chromosomes*. William Heinemann Medical Book Ltd. London, 1966.
6. MÜLLER, M. D.: *Senile Dementia*. Hans Huber Publishers Bern W. Rösch and Co., Bern. Switzerland, 1968.
7. NIETO, D.: *Tratamiento de la Esquizofrenia y otros Trastornos Mentales con Acido Adenilico (ácido adenosin 5-monofofosfórico)*. Neurología, Neurocirugía, Psiquiatría. Vol. 7 No. 1, México, D. F., 1966.
8. POST, F.: *The Clinical Psychiatry of Late Life*. Pergamon Press Ltd. New York, 1965.
9. SLATER, E.: *La Herencia en las Psicosis Endógenas*. Revista de Neurología, Neurocirugía y Psiquiatría. Vol. 9 No. 4. México, D. F., septiembre, 1968.
10. FERNANDES DA FONSECA, A.: *Análisis Heredo-Clinica Das Perturbações Afetivas*. Tesis Doctoral. Porto, 1959.
11. FERNANDES DA FONSECA, A.: *Equivalentes Afetivos*. Jornal de Médico, Vol. XLVI (982): 553-560. Porto, noviembre, 1961.
12. PEREZ DE FRANCISCO, C.: *A propósito de la neurosis cardíaca*. Medicina, Revista Mexicana. Tomo XLIX. Año XLIX. Núm. 1062. Junio 25 de 1969.
13. EYSENCK, H. J. y RACHMAN, S.: *The Causes and Cures of Neurosis*. Ed. Routledge and Kegan Paul. London, 1965.
14. EYSENCK, H. J.: *Les Dimensions de la Personnalité*. Presses Universitaires de France, Paris, 1950.
15. PEREZ DE FRANCISCO, C.: *Un Neuroléptico Mayor: El Haloperidol*. Neurología, Neurocirugía, Psiquiatría. Vol. 6 No. 2. México, D. F., 1965.
16. FERNANDES DA FONSECA, A.: *The Psychotherapy of Affective Equivalents, Hypnosis and Psychosomatic Medicine*. (Mémoires du Congrès International d'Hypnose et de Médecine Psychosomatique). Springer-Verlag. Berlin Heidelberg, New York, 1967.
17. KALOW, W.: *Pharmacogenetic*. Ed. W. B. Saunders Company. Philadelphia, 1962.
18. YI-YUNG HSIA, D.: *Lectures in Medical Genetics*. Year Book Medical Publishers. Inc. Chicago, 1966.
19. KRAEPELIN, E.: *Introduction a la Psychiatrie Clinique*. Vigot Freres, Ed. Paris, 1907.
20. SLATER, E.: *Some Considerations on Mental Health and Genetic Disease*. Biological Problems Arising from the Control of Pests and Diseases published by the Institute of Biology. 41 Queen's Gate, S. W. 7.
21. HISATOSHI MITSUDA, M. D.: *Clinical Genetics in Psychiatry*. Ed. Igaku Shoin, Ltd. Japan, 1967.
22. FERNANDES DA FONSECA, A.: *Herança da Personalidade*. Tesis recepcional. Porto, 1965.