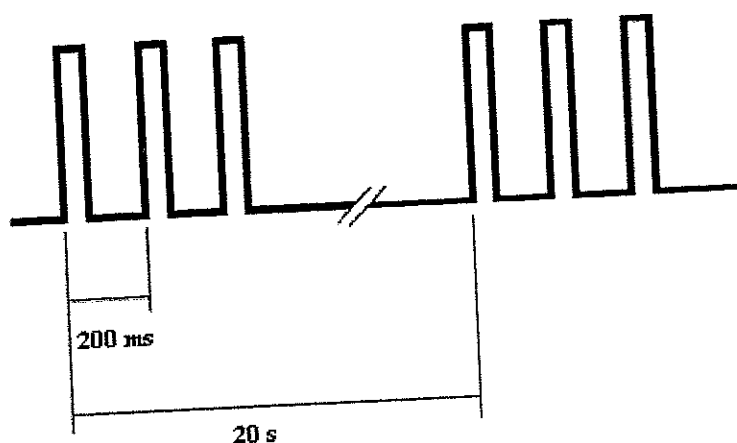


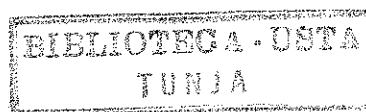
TIE
N53
2008

PROTOTIPO DE ESTIMULADOR TRANSCRANEAL POR CORRIENTE DIRECTA CON MONITOREO REMOTO

0885



ADRIANA DEL PILAR NOGUERA TORRES
JUAN CARLOS GUERRERO MORALES
MIGUEL ÁNGEL SAMACÁ CONTRERAS



UNIVERSIDAD SANTO TOMAS
INGENIERÍA ELECTRÓNICA
TUNJA
2008

**PROTOTIPO DE ESTIMULADOR TRANSCRANEAL POR CORRIENTE
DIRECTA CON MONITOREO REMOTO**

**ADRIANA DEL PILAR NOGUERA TORRES
JUAN CARLOS GUERRERO MORALES
MIGUEL ÁNGEL SAMACÁ CONTRERAS**

**Trabajo de grado para optar al título de Ingenieros Electrónicos que presenta los
resultados de la investigación desarrollada con un proyecto que integra las áreas de
Instrumentación Médica, Control y Comunicaciones.**

**DIRECTOR
OSCAR EDUARDO UMAÑA MÉNDEZ
ING. ELECTRÓNICO**



**UNIVERSIDAD SANTO TOMÁS
INGENIERÍA ELECTRÓNICA
TUNJA
2008**

*La información que se maneja en este
trabajo es responsabilidad directa de
los autores.*

Nota de aceptación:

Firma del presidente del jurado

Firma del jurado

Firma del jurado

Tunja, Febrero 25 de 2008

*Oh inefable Creador nuestro, altísimo principio y fuente
verdadera de luz y sabiduría, dignate infundir el rayo de tu
claridad sobre las tinieblas de mi inteligencia, removiendo
la doble oscuridad con la que nací: la del pecado y la
ignorancia!*

*¡Tú, que haces elocuentes las lenguas de los pequeños,
instruye la mía, e infunde en mis labios la gracia de tu
bendición!*

*Dame agudeza para entender, capacidad para retener,
método y facilidad para atender, sutileza para interpretar y
gracia abundante para hablar.*

*Dame acierto al empezar, dirección al progresar y
perfección al acabar*

*¡Oh Señor! Dios y hombre verdadero, que vives y reinas por
los siglos de los siglos.*

Amén

Santo Tomás de Aquino

AGRADECIMIENTOS

A nuestros Padres y Hermanos.

ADRIANA DEL PILAR NOGUERA TORRES
DIONISIA TORRES CRUZ, LUIS EDUARDO NOGUERA BASTIDAS,
ANGELA YAMILE NOGUERA TORRES

MIGUEL ÁNGEL SAMACÁ CONTRERAS
ANA ROSA CONTRERAS VALERO, JOSÉ ALBENIO SAMACÁ NOPE,
NIDIA ESPERANZA SAMACÁ CONTRERAS, SANDRA MILENA SAMACÁ
CONTRERAS

JUAN CARLOS GUERRERO MORALES
FANY MORALES SERRANO

A la Universidad Santo Tomás.

P. CARLOS MARIO ALZATE MONTES, O.P., FR. ERICO JUAN MACCHI
CÉSPEDES, O.P., FR. FAUSTINO CORCHUELO ALFARO, O.P.
ING. LUIS FREDY SOSA QUINTERO, ING. OSCAR EDUARDO UMAÑA MÉNDEZ,
ING. EDWARD WILDER CARO ANZOLA, ING. ANGÉLICA MARÍA SALAZAR
MADRIGAL, ING. CAMILO ERNESTO PARDO BEATY, ING. WILLIAM ÁLVAREZ

A los demás colaboradores.

DR. WILSON ORLANDO RINCÓN PARRA, DR. GERMÁN AYALA, DR. MIREYA
DEL PILAR VARGAS GUERRA, DR. CAROLINA CORTÉZ,

CONTENIDO

PARTE I PRESENTACIÓN

1 RESUMEN	1
2 PRÓLOGO	3
3 INTRODUCCIÓN	4
4 ANTECEDENTES	5
5 JUSTIFICACIÓN	6
6 OBJETIVOS	8
7 APOORTE AL CONOCIMIENTO	9

PARTE II PRINCIPIOS FUNDAMENTALES

8 MARCO PRELIMINAR	12
9 MARCO TEÓRICO	19

PARTE III DISEÑO DEL SISTEMA

10 ETAPAS DEL SISTEMA PROTOTIPO DE ESTIMULADOR TRANSCRANEAL POR CORRIENTE DIRECTA CON MONITOREO REMOTO	75
---	-----------

PARTE IV PRUEBAS DE LABORATORIO

11 RATONES DE LABORATORIO C57BL/6J	121
---	------------

CONCLUSIONES	129
---------------------	------------

ANEXOS

REFERENCIAS

ABREVIATURAS

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Relación de frecuencias entre los estados y las fases.	24
Tabla 2. Datos diferenciales entre las cuatro unidades nosológicas depresivas.	47
Tabla 3. Hallazgos neuroanatómicos de los trastornos del humor.	52
Tabla 4. Espectro de acción de los psicotropos.	61
Tabla 5. Síntomas físicos frecuentemente asociados con depresión y sus respectivos medicamentos.	71
Tabla 6. Principales causas de discapacidad en el mundo según la OMS. (Organización Mundial de la Salud)	71
Tabla 7. Distribución de los pines del LCD 2x16.	82
Tabla 8. Definición de direcciones de la CG RAM.	86
Tabla 9. Distribución de pines estándar RS-232C.	88
Tabla 10. Descripción de los pines en el conector DB9.	89
Tabla 11. Medición de las tasas cardíacas a las distintas frecuencias del prototipo.	126

LISTA DE FIGURAS

Fig 1.	<i>Vista frontal y lateral del cerebro.</i>	19
Fig 2.	Estructura interna del cerebro.	20
Fig 3.	El sistema nervioso.	22
Fig 4.	Corte cerebral sagital.	23
Fig 5.	Distintas formas de onda en la actividad cerebral.	24
Fig 6.	Clasificación de las ondas cerebrales y condiciones mentales.	26
Fig 7.	Diagrama completo de una neurona.	27
Fig 8.	Diagrama de bloques del mecanismo de disparo de la neurona.	28
Fig 9.	Noradrenalina, Serotonina, Dopamina y comportamiento.	29
Fig 10.	Principales sistemas de aminas biógenas.	32
Fig 11.	Síntesis y degradación de serotonina.	33
Fig 12.	Proyecciones serotoninérgicas desde el núcleo del raphe.	36
Fig 13.	Modelo tridimensional del receptor nicotínico de acetilcolina.	38
Fig 14.	Fórmula del GABA.	39
Fig 15.	Modelo estructural del receptor de GABA-A unido al canal de Cl ⁻ .	40
Fig 16.	Sinapsis: modelo general.	41
Fig 17.	Estructura de la membrana sináptica.	42
Fig 18.	Tipos de proteínas de transporte de membrana.	43
Fig 19.	Modelo de péptidos en una neurona peptidérgica.	44
Fig 20.	Recaptación de neurotransmisores.	53
Fig 21.	Uno de los modelos fisiopatológicos de los trastornos afectivos.	54
Fig 22.	Neuroanatomía de la afectividad.	69
Fig 23.	Principales divisiones del cerebro.	70
Fig 24.	Localización de los electrodos.	73
Fig 25.	Señal a utilizar en el proceso de estimulación transcraneal.	75
Fig 26.	Electrodos de pinza para oreja.	
Fig 27.	Electrodo de pinza construidos en laboratorio para la experimentación.	76
Fig 28.	Par de electrodos de pinza.	76
Fig 29.	Diagrama de bloques GP32.	78
Fig 30.	Mejoras específicas que se incluyen en la arquitectura 68HC08.	78
Fig 31.	Descripción de pines GP32.	79
Fig 32.	LCD 2 X 16.	80
Fig 33.	Subpixel de un LCD de color.	80
Fig 34.	LCD 2x16: está compuesto por 2 líneas de 16 caracteres.	81
Fig 35.	Juego de caracteres del módulo LCD.	82
Fig 36.	Diagrama de tiempos de LCD.	87
Fig 37.	Hoja de datos resumida del display LCD 16x2.	87
Fig 38.	Conector DB9.	89
Fig 39.	Conexión PC – Microcontrolador.	91
Fig 40.	Ejemplo de la transmisión del dato binario 10011010.	92
Fig 41.	Conexión PC - MAX232 – Microcontrolador.	92

Fig 42.	Distribución de pines en el MAX232.	92
Fig 43.	Diagrama esquemático del adaptador de RS-232 a TTL.	93
Fig 44.	Ubicación y conexiónado del VI VISA Configure Serial Port.	94
Fig 45.	Herramientas VISA, Write, Properties.	96
Fig 46.	<i>Función Rotate String.</i>	97
Fig 47.	Función Search and Replace String.	98
Fig 48.	Función Split Number.	98
Fig 49.	Función Concatenate Strings.	99
Fig 50.	Diagrama de flujo correspondiente al programa en LabVIEW.	100
Fig 51.	Visualización de la interfaz en LabVIEW a 0.5 Hz.	102
Fig 52.	Visualización de la interfaz en LabVIEW a 2.5 Hz.	102
Fig 53.	Visualización de la interfaz en LabVIEW a 5.5 Hz.	103
Fig 54.	Visualización de la interfaz en LabVIEW a 8 Hz.	103
Fig 55.	Visualización de la interfaz en LabVIEW a 10 Hz.	104
Fig 56.	Distribución de los pines en el microcontrolador número uno.	106
Fig 57.	Diagrama de flujo correspondiente al programa del primer microcontrolador.	107
Fig 58.	Diagrama eléctrico de la conexión entre el microcontrolador uno al display.	108
Fig 59.	Microcontrolador número uno encargado de la señal del estimulador.	109
Fig 60.	Módulos LCD mostrando las distintas frecuencias del prototipo.	109
Fig 61.	Distribución de los pines en el microcontrolador número dos.	110
Fig 62.	Diagrama de flujo correspondiente al programa del segundo microcontrolador.	111
Fig 63.	Diagrama eléctrico de la conexión entre el microcontrolador 2 al MAX232N.	112
Fig 64.	Microcontrolador número dos encargado del sistema de comunicación.	112
Fig 65.	Diagrama eléctrico completo del sistema de electroestimulación y monitoreo.	113
Fig 66.	Sistema completo.	114
Fig 67.	Sistema en funcionamiento.	114
Fig 68.	Sistema con los electrodos.	115
Fig 69.	Prueba con el osciloscopio.	115
Fig 70.	Trama de supervisión.	116
Fig 71.	Detalle del delimitador de inicio o campo de delimitación de inicio.	116
Fig 72.	Detalle del campo de dirección.	116
Fig 73.	Detalle del delimitador final o campo de delimitación final.	117
Fig 74.	Señal a 0.5 Hz en acoplamiento CC y CA.	117
Fig 75.	Señal a 2.5 Hz en acoplamiento CC y CA.	118
Fig 76.	Señal a 5.5 Hz en acoplamiento CC y CA.	118
Fig 77.	Señal a 8 Hz en acoplamiento CC y CA.	118
Fig 78.	Señal a 10 Hz en acoplamiento CC y CA.	119
Fig 79.	Ratones blancos C57BL/6J.	121
Fig 80.	Tomografía por emisión de positrones (PET) del cerebro de un ratón.	122

Fig 81.	Imagen de resonancia magnética del cerebro de un ratón blanco C57BL/6J.	123
Fig 82.	Comparación morfoanatómica del cerebro humano y del ratón.	123
Fig 83.	Ratones blancos en su hábitat.	124
Fig 84.	Se encierra a una de los ratones dentro de una caja más pequeña.	125
Fig 85.	Conexión de los electrodos a las orejas de los ratones.	125
Fig 86.	TDCS: Imagen reconstruida a partir de imágenes de resonancia magnética, distribución de densidad de la actividad de la corteza prefrontal dorsolateral izquierda, en la rata y el cerebro humano.	127
Fig 87.	Comportamiento de la TDCS en comparación con la simulación.	127
Fig 88.	Comparación entre los mecanismos de acción de los antidepresivos y la TDCS.	128

LISTA DE ANEXOS

- ANEXO 1.** MANUAL DE USUARIO *ELECTROESTIM TDCS*
- ANEXO 2.** UN PANORAMA NACIONAL DE LA SALUD Y ENFERMEDAD MENTAL EN COLOMBIA: INFORME PRELIMINAR
- ANEXO 3.** RECEPTORES DE LAS CATECOLAMINAS
- ANEXO 4.** ADRENALINA Y NORADRENALINA
- ANEXO 5.** DOPAMINA
- ANEXO 6.** ACETILCOLINA
- ANEXO 7.** ALTERACIONES EXTRACELULARES DE LOS TRASTORNOS AFECTIVOS
- ANEXO 8.** CONTROL RECÍPROCO ENTRE LA CORTEZA PREFRONTAL Y LOS NÚCLEOS DEL RAPE. PAPEL DE LOS RECEPTORES DE SEROTONINA
- ANEXO 9.** ESTRESADOS Y DEPRIMIDOS

1. RESUMEN

Los sistemas de control y monitoreo de señales biológicas tienen, como en la gran mayoría de aplicaciones, una etapa electrónica, y esto es debido a la convergencia de la tecnología enfocada a la integración a gran escala; hace algunos años se debía usar aparatos muy robustos y uno para cada una de las variables que teníamos que manejar, ahora en un único dispositivo de tamaño considerablemente pequeño logramos adquirir, controlar y monitorear la cantidad de variables o procesos en tiempo real y con una gran ventaja: de forma remota, así, desde la comodidad del hogar o desde el lugar en el cual nos encontremos se tendrá información oportuna de los procesos sin la necesidad de desplazamientos innecesarios.

El trabajo de la electrónica adquiere vital importancia y se abre paso en uno de los campos de la medicina en los que, gracias a la física, la biología y la química, no había tenido mayor participación: la neuropsiquiatría. En este trabajo presentamos la Estimulación Alfa-Wave transcraneal desarrollada por el neurobiólogo Dr. Daniel L. Kirsch ⁽¹⁾, en este marco de trabajo, nuestro grupo de investigación desarrolla un trabajo con un enfoque similar pero con distintas técnicas y materiales de uso común como el microcontrolador de la familia HC08 de Freescale² y su versión flash³ HC908GP32. También revisamos los antecedentes de la electroestimulación y, sobre todo, la labor de la electrónica en la neurología, con una práctica no invasiva para alterar la actividad cerebral. Inicialmente desarrollada como un diagnóstico para medir la excitabilidad y conectividad del tejido nervioso, para el mapeo de las funciones cerebrales, y por su capacidad de modular la excitabilidad del tejido cerebral, tiene un papel importante en el tratamiento de varias condiciones neuropsiquiátricas.

Viendo entonces un poco de historia, hace aproximadamente cien años, los aparatos de estimulación eléctrica eran ampliamente usados tanto para el tratamiento del dolor, como para una gran variedad de desórdenes de la salud, los cuales se consideraba podían ser curados por medio de esta tecnología. Sin embargo, debido a que los primeros aparatos de estimulación eléctrica eran contruidos con tecnología poco refinada, y a la presión política ejercida por la industria farmacéutica, esta forma de terapia fue desprestigiada por la comunidad médica durante la primera parte del siglo XX. Como resultado, las escuelas médicas dejaron de enseñar la técnica terapéutica por medio de la electricidad. La biofísica fue virtualmente eliminada de la práctica médica, dejando a la química como la ciencia básica de la medicina y como la única responsable de curar todas las enfermedades de la humanidad.

¹ http://www.alpha-stim.com/languages/espanol_SCS.html

² Freescale Semiconductor es una compañía global líder en la industria de semiconductores enfocada proveer procesamiento embebido y productos de conectividad.

³ La memoria flash es una forma evolucionada de la memoria EEPROM que permite que múltiples posiciones de memoria sean escritas o borradas en una misma operación de programación mediante impulsos eléctricos, frente a las anteriores que sólo permite escribir o borrar una única celda cada vez.

Hoy, a la vuelta del siglo XXI, es claro que la química, como único modelo explicativo de la medicina, no ha cumplido las expectativas, causando que la medicina moderna vuelva a re-examinar el papel de la biofísica,⁴ dándole paso a la electrónica y a la instrumentación médica como una especialización.

Es imprescindible denotar que en la realidad nacional e internacional la Ingeniería Electrónica juega un papel fundamental como elemento dinamizador y factor de modernización de la sociedad. Entre las áreas que tienen la mayor necesidad de Ingenieros Electrónicos están: las telecomunicaciones (telefonía, radiodifusión, televisión, redes de alta velocidad, telemetría), la computación, (servicios Internet y multimedia, diseño avanzado de sistemas digitales y con microprocesadores, administración de sistemas computacionales, redes de computadoras, video conferencias), el control y supervisión de procesos industriales de todo tipo (por ejemplo: alimentos, plásticos, robótica, exploración y desarrollo de nuevas fuentes de energía, empresas de manufactura, máquinas herramientas), la medicina, (por ejemplo: Bioingeniería, desarrollo de equipamiento sofisticado, electromedicina), la agricultura (por ejemplo: control automático de riego, de plagas, de producción).

El mundo del siglo XXI se caracteriza por una transformación profunda en todos los órdenes, generados por la ciencia y la tecnología; la vida cotidiana ha cambiado radicalmente, pero también imperceptiblemente, impactando tanto la organización de los procesos productivos como el acceso a la información.

La labor de los Ingenieros Electrónicos cumple un papel muy importante en el desarrollo de nuevas tecnologías y técnicas que ayuden al progreso de las distintas ciencias en las que tiene cabida y es el trabajo en los grupos de investigación, más allá de las aulas de clase, donde se trabaja aprovechando todas las enseñanzas adquiridas y construyendo nuevas formas y metodologías para el apoyo interdisciplinario de las ciencias.

—Palabras clave—

Neuropsiquiatría, electroestimulación, bioingeniería, electromedicina, microcontrolador, electrodo, software, LabView, interfaz, trastorno, sinapsis, neurotransmisor.

⁴ Kirsch, Daniel, L. Electromedicina: el otro lado de la fisiología. Capítulo 60 en Pain Management: A Practical Guide for Clinicians (el libro de texto de la American Academy of Pain Management) editado por Richard S. Weiner, CRC Press, Boca Ratón, Florida, Pp 749-758, 2002.

2. PROLOGO

La ingeniería electrónica es una de las ciencias que mas rápidamente se ha desarrollado y sus múltiples aplicaciones incluyen la búsqueda del diagnostico del comportamiento del ser humano y la modificación mediante estímulos controlados y dirigidos científicamente hacia las zonas sensibles del cuerpo.

De igual manera la vida moderna con su afán de lograr que el tiempo disponible alcance para cumplir con todas las actividades de nuestro diario vivir, genera alteraciones del comportamiento emocional del hombre, las cuales impiden su normal desarrollo y lo conducen a visitar constantemente a los especialistas para lograr su equilibrio emocional.

Los expertos en salud acuden a todos los medios terapéuticos conocidos, hipnosis, medicamentos, acupuntura, etc. Pero dado que el cuerpo humano es un conjunto de células cuya comunicación se lleva a cabo mediante impulsos eléctricos de pequeñas magnitudes, los Ingenieros Electrónicos en su afán de contribuir a la ciencia, han decidido incursionar en el campo de la medicina con aportes dirigidos al conocimiento y a la medición de dichas señales propias del ser humano, con el propósito de influir sobre ellas, tal como se hace en un circuito eléctrico normal, para lograr modificaciones en el flujo de los electrones a la vez que en los campos magnéticos asociados.

Los estudiantes investigadores gestores de este trabajo tomaron la decisión de incursionar en el campo de las estimulaciones eléctricas transcraneales, con el propósito de modificar en forma especial el comportamiento de las personas afectadas por el agotamiento emocional resultante del diario vivir. Es por ello que iniciaron el estudio del comportamiento emocional y psicológico de los seres humanos, apoyados en lecturas y opinión de especialistas, con el propósito de conocer el comportamiento de un ser humano bajo condiciones normales, bajo condiciones de presión extremas y de esta manera buscar la forma adecuada de llevar a condiciones normales a quienes se han alejado de ellas.

Dado que la aplicación de señales eléctricas en el ser humano puede ser causal de comportamientos no previsibles y peligrosos para la vida del paciente, se decidió el empleo de ratones de laboratorio para la realización de los procedimientos que se han consignado en este documento; ellos no son resultados definitivos si no el inicio juicioso de una investigación cuyos frutos quedan a disposición de la ciencia para su ampliación y aplicación.

3. INTRODUCCIÓN

Los recientes avances de la electrónica han logrado progresos bastante significativos en todas las áreas del conocimiento, y no puede dejarse atrás el desarrollo en campos como la Psiquiatría en el tratamiento de trastornos mentales propios de una población que con el ritmo de vida moderna no logra desempeñarse con eficiencia en ninguna labor sin importar lo sencilla que ésta sea como lo es el dormir, comer, trabajar, o socializar, entre otras. Y menos aún en nuestro entorno donde a diario las necesidades básicas de los seres humanos se ven incumplidas por factores externos que afectan la calidad de vida. Es por esto que la Estimulación Trascraneal por Corriente Directa (TDCS por sus siglas en inglés Transcranial Direct Current Stimulation) se convierte en una solución apropiada para el tratamiento psiquiátrico en colaboración a las personas en quienes han fallado las terapias de psicoanálisis y los medicamentos psicoactivos, además de ayuda a todos aquellos a los que necesitaran terapias de asistencia ante problemas de salud mental.

Aunque existen muchas opciones terapéuticas, como por ejemplo la terapia electroconvulsiva (práctica en desuso), la fototerapia o terapia lumínica, la música - terapia, los medicamentos y la psicoterapia, las diferentes áreas de investigación que involucran directamente el trabajo con el cerebro y las neuronas, continúan tratando de encontrar nuevas formas de manejar este padecimiento.⁵ Dichas investigaciones se centran actualmente en tratamientos que sean más efectivos y que se asocien con menos efectos secundarios que los que se observan con los tratamientos actuales.

El trabajo con la Estimulación Trascraneal por Corriente Directa está pensado usando materiales de uso común para estudiantes de Ingeniería Electrónica, con métodos basados en una investigación teórica profunda y en una adecuada y cuidadosa experimentación posterior analizando los resultados analíticamente desde perspectivas de la neurología y la biopsiquiatría.⁶

Sin embargo, el desarrollo de la labor investigativa en el laboratorio no alcanza los parámetros que se tienen en ámbitos más amplios como un hospital o entidades prestadoras de salud, es aquí donde se requieren mayores compromisos de entes que lleven el estudio teórico a la práctica, que se lleve el prototipo a desarrollo a gran escala.

⁵<http://www.respuestasaladepresion.com/consulta/tratamientoyconsultas.php>

⁶ La **controversia en biopsiquiatría** es una disputa continua sobre las bases científicas de la teoría y práctica en psiquiatría biológica. Específicamente, el debate es una crítica de las principales teorías psiquiátricas avanzado por psiquiatras y científicos que hoy día son minoría. Tomado de <http://www.cfnavarra.es/salud/anales/textos/vol25/sup3/pdf/03.%20Neurobiolog%C3%ADa%E2%80%A6.pdf>

4. ANTECEDENTES

PROBLEMÁTICA

Planteamiento

¿Existe un sistema de Estimulación Transcraneal que realice simultáneamente visualización, y control de una señal bioeléctrica, permitiendo la observación de las características, tales como frecuencia y tiempo de uso, ofreciéndole mejoras al paciente y al especialista que apoye el diagnóstico e intervención médica?

Descripción

La estimulación eléctrica con propósitos terapéuticos comenzó en 1902, inicialmente este método era llamado electro sueño ya que inducía un estado de somnolencia o relajación. La investigación con propósitos terapéuticos inició en la Unión Soviética en 1950. Luego fue utilizada ampliamente en Europa y actualmente en los Estados Unidos de América.⁷

El dispositivo utilizado para este propósito fue diseñado por el neurobiólogo norteamericano Dr. Daniel L. Kirsch, se cree que sus efectos están mediados por acción directa al cerebro, específicamente en regiones como el sistema límbico, hipotálamo y el sistema reticular activador. Estas zonas cerebrales se sabe que regulan la actividad electrocortical y los estados emocionales. También se supone que actúa a nivel del sistema autónomo (sistema parasimpático) por medio de la estimulación del nervio vago y nervios craneales (trigémino y glossofaríngeo).

Al revisar la literatura relacionada con TDCS es importante tener en cuenta los diferentes parámetros que se pueden usar al aplicar la técnica, y el esquema terapéutico empleado (números de estímulos por sesión, días de tratamiento, etcétera). Los principales parámetros relacionados con la estimulación son la localización, la intensidad y la frecuencia.

Por ejemplo, gran parte de los estudios en depresión que aplican la estimulación con componentes magnéticos y eléctricos en diferentes zonas de la corteza frontal, principalmente en la región dorsolateral frontal izquierda, área que juega un papel importante en la fisiopatología de la depresión. No sólo en este trastorno, la estimulación eléctrica se puede usar en el estudio de pacientes con una gran variedad de condiciones neuropsiquiátricas. También se puede usar para complementar métodos empleados en neurociencias en el estudio de las vías motoras centrales, para evaluar la excitabilidad córtico-cortical, y para el mapeo de diferentes funciones cerebrales, como memoria, visión, lenguaje y otros procesos de aprendizaje.⁸

⁷ http://www.cepalfa.com/sabia_usted/electroterapia_transcraneal.htm

⁸ http://findarticles.com/p/articles/mi_m5DYC/is_20_7/ai_n17213194/pg_1

5. JUSTIFICACIÓN

Esta técnica nos permite tratar las enfermedades que afectan el sistema nervioso, propiamente los trastornos mentales como la depresión, el trastorno bipolar, el estrés, trastornos de ansiedad, insomnio, falta de control de impulsos, apoyo al tratamiento de adicción a drogas, alcoholismo y tabaquismo, control del dolor, y migrañas, apoyo para el tratamiento de la bulimia, entre otras.

Un estudio nacional de salud mental realizado en Colombia en el año 2003, contratado con la Fundación FES Social señaló que Bogotá y la región Pacífica muestran la prevalencia más elevada de trastornos de ansiedad (6.7%) y la región Pacífica para trastornos por uso de sustancias (1.8%); dos de cada cinco personas presenta al menos un trastorno mental en algún momento de su vida. Los trastornos de ansiedad son los más prevalentes; entre los hombres el abuso de alcohol es el problema más común en tanto que para las mujeres la depresión mayor.

Los hallazgos de la encuesta confirman lo encontrado en otros países con respecto a las edades tempranas en que dan inicio los trastornos mentales.

El trastorno de atención (5 años), la fobia específica (7 años) y la ansiedad de separación (8 años), son los tres padecimientos más tempranos. El trastorno de conducta y el trastorno desafiante surgen a los 10 años. La fobia social y la agorafobia a los 14 y 16 años respectivamente. Luego a los 19 años la dependencia a drogas y a los 21 la dependencia al alcohol. En general los trastornos de ansiedad son los que aparecen a edades más tempranas, seguidos por los trastornos por uso de sustancias y por último los trastornos afectivos. El surgimiento de los trastornos mentales a edades tempranas junto con la cronicidad sugiere que muchas personas los padece la mayor parte de su vida.⁹

El 25% de las personas que sufren dichos trastornos tienen acceso a alguna forma de cuidado de salud mental; de ellos, sólo una cuarta parte busca el tratamiento. De aquellos que consultan a un médico especializado en trastornos mentales, un 80% encuentra un alivio temporal para dichos trastornos en ciertos medicamentos o en algún tipo de terapia física o psicológica.¹⁰

Durante décadas, la única opción para estas personas era la terapia electroconvulsiva, pero las complicaciones que conlleva el tratamiento hicieron que se descartara como un procedimiento adecuado, dentro de los inconvenientes presentes se encuentran la presencia de un período de confusión inmediatamente posterior a las convulsiones, acompañado de una amnesia anterógrada y retrógrada que permanece durante todo el tratamiento, cuadros hipomaniacos que requieren un diagnóstico diferencial entre una euforia orgánica y una

⁹ http://www.abacolombia.org.co/bv/clinica/estudio_salud_mental_colombia.pdf

¹⁰ http://www.infoelder.com/el-25-de-las-personas-mayores-sufre-problemas-psiquiatricos-sin-diagnosticar_nv2e8bee.html

manía emergente en pacientes con procesos afectivos. Por esta y otras razones, se está optando por un cambio en la manipulación de porciones específicas del cerebro con impulsos eléctricos por medio de electrodos implantados que introducen en el cerebro corriente eléctrica de tal forma que se pueden generar campos magnéticos asociados.

Gracias a estos avances, doctores y psiquiatras especializados en el tema, utilizan estas técnicas estimuladoras para suplir aquellos campos en los cuales los medicamentos y las terapias de psicoanálisis no lograron su objetivo, además buscan sustituir de forma completa los medicamentos especializados en dichos trastornos mentales con el fin de prevenir y evitar la adicción a medicamentos fuertes que podrían causar problemas en el organismo, intentando producir cambios duraderos y considerables en el cerebro con el fin de tratar y eliminar los trastornos mentales presentes en el paciente.

En la actualidad, muchos psiquiatras están empezando a mirar una tecnología aun más simple y económica que permita estimular el cerebro para lidiar con los trastornos mentales más comunes en la sociedad y entre ellos el más importante: la depresión. Después de varios estudios e investigación, se logró obtener una nueva técnica experimental que cumple con dichas características y se conoce como *estimulación transcraneal por corriente directa (TDCS)*¹¹.

En efecto, los estudios han mostrado que esta técnica de estimulación se mantiene durante un tiempo considerable aún después de desconectar la corriente eléctrica en la parte del cerebro estimulada. Esta técnica es muy común en países desarrollados, porque permite ofrecer a su población un tratamiento eficiente y económico a pacientes que sufren de trastornos mentales y de enfermedades relacionadas con el correcto funcionamiento del cerebro.

Teniendo en cuenta que no todas las técnicas de estimulación son favorables en todos los pacientes, se deben realizar estudios en las regiones del cerebro de cada paciente en las cuales se debe presentar la estimulación y posteriormente se logrará un mejor entendimiento del funcionamiento del cerebro con el uso de numerosas técnicas y equipos ya existentes que permiten un mayor acercamiento a la zona a estimular.

¹¹ <http://www.medicinageriatrica.com.ar/viewnews.php?id=EEH2lkuyvPPSItBDL>

6. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Diseñar e implementar un prototipo de Estimulador Trascraneal por Corriente Directa con Monitoreo Remoto a partir de tecnologías y dispositivos electrónicos presentes en Colombia, con el fin de aprovechar dichos recursos que permitan favorecer a gran parte de la población que sufre trastornos mentales por medio de un tratamiento eficiente y económico que ayuda a prevenir enfermedades relacionadas con el correcto funcionamiento del cerebro.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Diseñar un dispositivo capaz de proveer la señal de corriente directa acorde con las características de la estimulación de este tipo, teniendo en cuenta su amplitud, frecuencia, corriente y forma de onda, según el tipo de trastorno y paciente a tratar.
- Registrar los diferentes efectos que genera la electroestimulación en la población objeto de estudio, por medio de un monitoreo de la señal suministrada y del seguimiento continuo del comportamiento del trastorno mental durante un tiempo determinado.
- Proponer y determinar un sistema de control y monitoreo de señales generadas por el dispositivo electroestimulador.
- Proponer y diseñar una aplicación de software en un entorno que permita la manipulación y observación gráfica del estado del sistema desde un computador.
- Establecer el sistema de comunicación local y remota, más apropiada entre el PC y el dispositivo electro-estimulador.
- Implementar el sistema de control y monitoreo según los diseños, adaptándolos a los recursos disponibles en nuestro medio local, satisfaciendo las necesidades de la región.

7. APOORTE AL CONOCIMIENTO

Estrategias de divulgación:

Presentación de ponencias en seminarios, congresos, jornadas académicas y científicas de instituciones educativas y hospitalarias. Publicación de artículos en medios de divulgación masivos, como Internet, páginas científicas e institucionales. Presentación de videos en el programa institucional Santoto+ para la difusión de los proyectos de investigación a nivel regional.

Resultados/Productos esperados y potenciales beneficiarios:

El desarrollo de plataformas de control y monitoreo de señales eléctricas en un software de visualización gráfica; el establecimiento de comunicación entre un computador y el dispositivo electroestimulador; la construcción de una página Web: <http://electroestim.googlepages.com/> con la información suficiente para posteriores investigaciones y estudios. Los potenciales beneficiarios serán todos los pacientes que se encuentren bajo tratamiento contra trastornos mentales leves, como por ejemplo la depresión o el trastorno bipolar entre otros.

Relacionados con la generación de conocimiento y/o nuevos desarrollos tecnológicos:

Consolidación de una nueva línea de investigación en el área biomédica que permita la unión de Control e Instrumentación Médica y electrónica de la facultad de Ingeniería Electrónica de la Universidad Santo Tomas Seccional Tunja en el grupo de investigación Vital Signal & Control, que revele la utilización de las tecnologías en la medicina, donde el estudio y la aplicación de conocimientos de especialistas de diferentes ramas se unen y se enfocan para solucionar una problemática real con un alto contenido social.

Construcción del estado del arte de esta problemática en la región ya delimitada, en cuanto a la aplicación y verificación del uso de una propuesta metodológica, guía para el desarrollo de este tipo de trabajos de investigación. Generación de aplicaciones tecnológicas cuyo diseño, e implementación es un producto elaborado con ingenio boyacense.

Conducentes al fortalecimiento de la capacidad científica nacional:

Formación de conocimientos en áreas del conocimiento científico, específicamente en: neurología, psiquiatría, biomedicina, instrumentación médica y electrónica.

Creación de convenios interinstitucionales que apoyen la construcción de conocimientos y producción investigativa.

Dirigidos a la apropiación social del conocimiento:

Mediante las herramientas de las estrategias de divulgación tenemos la presentación de ponencias en seminarios: **V Encuentro Regional de Electrónica y Sistemas ERES y la III Jornada Técnica del Caribe Colombiano Universidad del Norte Barranquilla. Abril 2007, congresos: II Congreso Internacional de Nuevas Tecnologías Universidad Santo Tomás Bucaramanga. Agosto 2007, Asociación Colombiana de Automática ACA. Universidad Javeriana Cali. Marzo 2007, I Congreso Internacional de Informática y Telecomunicaciones. Universidad Mariana San Juan de Pasto. Octubre 2007, jornadas académicas y científicas de instituciones educativas: Presentación avances. Universidad Santo Tomás Tunja. Abril 2007, Expociencia Infantil, Juvenil y Universitaria 2007 Asociación Colombiana para el Avance de la Ciencia ACAC Corferias Bogotá Agosto 2007, y hospitalarias, y la publicación de artículos en medios de divulgación masivos, como Internet, páginas científicas e institucionales.**

Metodología:

La investigación corresponde a un estudio explicativo que nos permite analizar el origen y las causas del fenómeno a estudiar (trastornos mentales) y en forma consecuente, permite obtener las posibles soluciones a esta problemática actual y frecuente en nuestra región. Este tipo de investigación ofrece la facilidad de explorar, describir y correlacionar las diferentes variables que comprenden la investigación.

Inicialmente, la población objeto de estudio está relacionada directamente con los habitantes de la ciudad de Tunja, teniendo en cuenta un límite de edades a definirse durante el proceso investigativo.

El Prototipo de Estimulador Trascraneal por Corriente Directa con Monitoreo Remoto pertenece a un contexto investigativo en Biomedicina, permitiendo la interacción entre dos áreas diferentes del conocimiento y relacionadas entre sí, como lo son Medicina e Ingeniería Electrónica. Teniendo en cuenta esta área de investigación, es necesario establecer convenios con entidades prestadoras de servicios médicos (Hospitales, Clínicas, Centros especializados en psiquiatría, etc.) con el fin de obtener información que nos permita seleccionar el trastorno mental a estudiar y la población objeto de estudio, obteniendo así una mayor profundización de la investigación en el área seleccionada.

El tema de investigación está relacionado directamente con el contexto médico y esto indica que toda clasificación y manipulación de información depende de las especificaciones médicas de cada persona y de cada trastorno mental, ya que en ningún momento se busca poner en riesgo la vida de la población objeto de estudio. Todo tipo de estudio e investigación en esta área (Biomedicina) debe ir supervisada y con participación directa de un especialista en el tema, quien brindará un conocimiento preventivo y correctivo durante el desarrollo de la misma.

PARTE II

**PRINCIPIOS
FUNDAMENTALES**

8. MARCO PRELIMINAR

8.1 BIOINGENIERÍA

Generalidades

Máximo Eugenio Valentinuzzi enuncia como marco de referencia para el desarrollo de la bioingeniería el principio de las siete lámparas de *San Matesis*¹² significando la adquisición del conocimiento, la verdad clara y bella expresada matemáticamente.

La bioingeniería es útil y bella, exige imaginación (especialmente para ser creativo), se extiende ilimitadamente en todas sus áreas y ramas, con cierto misterio en algunos ámbitos, y permite también un toque religioso que puede ingresar casi en el terreno místico, cuando se tocan temas éticos y humanos, como puede ser en el caso de órganos artificiales, en unidades de cuido intensivo (UCI) o en ingeniería genética.¹³

En la introducción se dejó claro que esta disciplina se divide en tres amplias áreas donde se procura resolver la problemática de las ciencias biológicas y para tal fin dispone de las ciencias exactas y de la ingeniería, generando toda una estructura que justifica su existencia, configura su conocimiento y define sus áreas de acción.

Disciplinas que la nutren

Las Ciencias básicas generales, dentro de las cuales se encuentran: Biología, Fisiología, Química, Física, Matemáticas, Electrónica, Computación e Informática entre otras. Las ciencias Básicas Interdisciplinarias, como: Biofísica, Biomatemática, Bioquímica y otras.

Las Disciplinas componentes, como: Bioinstrumentación, Bioelectrónica, Biomecánica, Biocibernética, Biónica, bioinformática, procesamiento de señales biológicas, etc. Y los campos de aplicación son: la medicina, salud pública, rehabilitación, medicina veterinaria, agricultura, zootecnia, ecología y medio ambiente, adaptación del hombre (Espacio, presiones, temperatura, etc.).

Evolución

En plena revolución del mundo científico y enfrentando grandes cambios dados por la revolución francesa y el imperio napoleónico y su caída, *Luigi Galvani* (1737-1798) descubrió en 1791 que los músculos de la rana se contraían cuando se les tocaba simultáneamente con dos metales distintos. Según él, debido a que el tejido vivo poseía "electricidad animal". Pero el físico *Alessandro Volta* (1745-1827) demostró que la unión

¹² Patrono de las matemáticas, suele estar rodeado por siete lámparas, donde cada una representa una característica de las matemáticas; (Utilidad, Imaginación, Poesía, creatividad, extensión ilimitada, misterio y mística)

¹³ VALENTINUZZI, Máximo Eugenio. Introducción a la bioingeniería. Barcelona-México: Marcombo, 1988. p 3.

de dos metales diferentes podía mantener una corriente eléctrica sin presencia de tejido vivo, generando polémica entre estos dos científicos.

Se formó entonces todo un movimiento integrado por *Lord Byron*, *Shelley* y *Mary Godwin*, quienes planteaban opciones para generar vida por medio de electricidad, además *Aldini*, sobrino de *Galvani* usaba el fluido eléctrico para “resucitar al casi muerto”, elementos que llevaron a *Mary Godwin* a escribir el famoso libro *Frankenstein*.¹⁴ Luego de la Primera Guerra Mundial aparece otro ejemplar denominado *R.U.R.* por las iniciales en inglés de los *Robots Universales de Rossum*, que al igual que *Frankenstein*, *Rossum* era un científico que había hallado el secreto para crear hombres artificiales (robots). Y así, un sinnúmero de literatura donde las circunstancias descritas allí dieron las pautas para tratar de resolver las dificultades a las que se enfrentaba el hombre para adaptarse al medio. Problemas que pertenecen al área de la bioingeniería actual, apareciendo como una mezcla entre la ficción literaria y la problemática real.

Eliminando ahora la fantasía, la analogía de los *Frankenstein*, con la contribución de los científicos, sobre todo en los últimos 40 años ha traído grandes avances, a tal punto que podemos afirmar que este es el siglo de la biología, se puede ilustrar rápidamente así:

Reemplazo de miembros traumatizados o enfermos con prótesis (miembros artificiales) controladas mioeléctricamente desde los músculos. Bombas de infusión cardiaca, transplantes de corazón, válvulas cardíacas artificiales, arterias artificiales para neurismas, injertos coronarios, lentes de contacto, audífonos, prótesis dentales, rehabilitación de músculos, etc. Y aún el campo de acción y aplicación sigue creciendo gracias al aporte de la evolución de las ciencias de las ingenierías.

Perspectiva nacional

Colombia tiene un papel protagónico en el tema de la bioingeniería desde los años 60 con la invención del marcapasos cardíaco (El primero diseñado y construido por el Dr. colombiano *Jorge Reynolds Pombo*), y una válvula para el tratamiento de la hidrocefalia por el Dr. *Salomón Hakim*, y el Ing. *José Gabriel Venegas*, así como la biotelemetría cardíaca de las ballenas; en julio de 1970 se hace la primera transmisión de un electrocardiograma de doble vía SSB Londres- Bogotá. En 1971 se realiza una transmisión Bogotá – Miami – Bogotá, galardonada con la medalla *Guillermo Lee Stiles*¹⁵. En 1990 se diseña y construye por estudiantes de la universidad Jorge Tadeo Lozano un módulo satelital para el seguimiento electrocardiográfico a una ballena en la isla Gorgona.

Así, se fueron conformando grupos dedicados a la biomecánica, extendiéndose a otros departamentos de ingeniería en la Universidad de los Andes. Hacia los años de 1980 y 1987, el equipo liderado por el Ing. *Luís Enrique Amaya* y el médico *Alejandro Arciniegas*,

¹⁴ *Introducción a la Bioingeniería*. Varios Autores bajo la coordinación de José Mompín Poblet. Serie Mundo Electrónico–Marcombo Boixareu Editores.

¹⁵ Medalla al Mérito Guillermo Lee Stiles, otorgada por el Ministerio de Comunicaciones.

recibieron premios por sus aportes en oftalmología con el modelo de la “Biomecánica del ojo”.

Académicamente se crearon en diferentes universidades grupos de investigación y programas de ingeniería y se vinculó a la bioingeniería dentro de programas de ingeniería electrónica. Y desde los años 80 se ofrecen programas técnicos en electromedicina en la Universidad Distrital y la Escuela Colombiana de Carreras Industriales.

Hace aproximadamente 25 años, Universidades como la Javeriana, Los Andes, Antioquia, Valle, e Industrial de Santander, han producido variadas publicaciones y tesis relacionadas con la bioingeniería en diferentes campos del conocimiento. Entre 1989 y 1991 se estructuró en Bucaramanga, el primer programa de educación superior en Bioingeniería, La especialización Tecnológica en equipo electromédico, en las unidades tecnológicas de Santander otorgando el título de especialización tecnológica en electromedicina.

En 1993, en Bucaramanga se llevó a cabo el primer seminario de “Bioingeniería electrónica Médica” y se fundó la Asociación Colombiana de Bioingeniería y Electrónica Médica ABIQIN. En 1994 la Universidad Antonio Nariño, inició un programa de ingeniería biomédica. Los Andes ofreció la especialización en Ingeniería Hospitalaria.

En 1995, se organizó en Bucaramanga el seminario internacional de bioingeniería: “Prospectiva de la tecnología informática y la bioingeniería siglo XXI” En 1996, la Universidad Manuela Beltrán introdujo la carrera de bioingeniería con énfasis en ingeniería biomédica, ingeniería hospitalaria, ingeniería de biorecursos e ingeniería de salud ambiental, pero hoy se concentra en ingeniería biomédica. Así como la realización en Bucaramanga del “VII Simposio latinoamericano de ingeniería Biomédica”, la “Feria internacional de equipo medico y electrobilógico” y la “VII reunión del concejo regional de ingeniería biomédica para América latina CORAL”

En 1998, en Bucaramanga se realizó un evento denominado “Hospital Virtual” con la participación de más de 20 entidades entre internacionales como nacionales. Y actualmente se han organizado muchos eventos, que han logrado reunir los exponentes más importantes de la bioingeniería y sus ramas afines, como en el 2005 dentro de las instalaciones del Congreso de la República colombiano “El Capitolio Nacional” se realizó el II Congreso Colombiano de Bioingeniería e Ingeniería Biomédica, donde se promovieron los avances científicos y tecnológicos en áreas como el procesamiento digital de señales biológicas e imágenes médicas, biomecánica, rehabilitación, medicina del deporte, gestión de tecnología e ingeniería hospitalaria clínica, nanotecnología, avances en cardiología, biotecnología y telemedicina; mediante la integración entre los diversos protagonistas de las ciencias biomédicas y organismos tanto nacionales como internacionales.

Lineamientos regionales

En este momento se presenta una gran oportunidad en Boyacá para el desarrollo de técnicas, procedimientos e investigaciones a nivel médico hospitalario, en donde las

instituciones prestadoras de servicios en salud definen dentro de sus políticas, cumplir con los requisitos exigidos por la normatividad Colombiana y mejorar continuamente la calidad de sus procesos para alcanzar estándares competitivos.

Así, empresas locales como *REM Equipos*, *Vital Medik* y *Mantecmed* entre otras, han dedicado la mayor parte de sus esfuerzos al mantenimiento y asesorías en cuanto a las tecnologías existentes, mediante procesos IMP (Inspección Mantenimiento Preventivo) pero las limitaciones de la región han dificultado la innovación y producción de nuevas ciencias aplicadas.

A partir de los trabajos de investigación que se han venido desarrollando, en el Grupo Vital Signal & Control Medical Equipment USTA Investigation and Development (VSC I+D USTA), se ha dado comienzo a una incesante tarea, donde tanto las instituciones educativas como las prestadoras de servicios en salud, se unen en la búsqueda de propuestas viables que optimicen los procedimientos y recursos clínicos hospitalarios, mediante el uso de la ingeniería aplicada.¹⁶

8.2 NEUROLOGÍA

La neurología es la especialidad médica que se ocupa del estudio de las enfermedades del sistema nervioso.

Temas relacionados

- Temas clásicos
 - Neuroanatomía.
 - Neurofisiología.
 - Neuropsicología.
 - Semiología.¹⁷

Historia de la Neurología

Neurología, decía *Thomas Willis* (quien acuñó esa palabra), es el estudio del Sistema nervioso central. La gloria peculiar de la Neurología es que ella tiene que enfrentar esa

¹⁶ DISEÑO Y DESARROLLO DE UN SISTEMA SCADA EXTENSIBLE A PROCESOS HOSPITALARIOS CON APLICABILIDAD A INCUBADORAS NEONATALES "AUTOMATIZACIÓN APLICADA A BIOPROCESOS". MILTON FORERO LÓPEZ, VIVIANA SALAMANCA SIERRA, CAMILO ERNESTO PARDO BEAÑY. 2006. págs. 41-43.

¹⁷ Semiología es la ciencia que estudia los sistemas de signos: lenguas, códigos, señalizaciones, etcétera.

parte del cuerpo que hace al género o la raza humana, el lugar donde se produce el sueño y el caminar, el lugar donde nace el amor o el odio.

En los comienzos, la Neurología se basaba en la observación. Los sumerios ilustraron la paraplejía en un bajo relieve de un león con una flecha clavada en su espalda. Los egipcios describieron la sección transversal de la médula espinal en el humano.

Hipócrates dijo de la epilepsia que era una enfermedad natural, no una enfermedad sagrada. Los griegos de Alejandría disecaron el cerebro humano y distinguieron el cerebro del cerebelo. Galeno disecó el sistema nervioso en una variedad de animales; del nervio recurrente laríngeo escribió: "Si uno corta esos nervios, la voz de esos animales se daña y pierde su resonancia".

Estos eran los comienzos. Una historia completa que permitió comenzar a conocer la función cerebral, las localizaciones corticales, la visión, el oído, el tacto, el dolor, el olfato, las funciones motoras, el sueño y los ensueños, la emoción, el intelecto, la memoria y el habla, esta historia de conocer las funciones cerebrales llevaría 500 páginas y 50 horas describiéndolas. El primer hito de estos descubrimientos fue la anatomía del cerebro. Vesalio la descubrió e hizo mucho más que eso, aunque él poseía pocas nociones de la función, atribuía esa función a los ventrículos.

Thomas Willis (1621-1675) en 1664, publicó su Anatomía del cerebro y posteriormente Patología Cerebral en 1676, removiéndole el cerebro del cráneo permitiéndole de esa manera conocer la irrigación cerebral (el famoso Polígono). Él tenía algunas nociones de la función cerebral, su localización y reflejos; describió la epilepsia, la apoplejía y la parálisis; él bautizó este campo como hoy lo conocemos: Neurología.

Sólo cuando las células nerviosas fueron identificadas microscópicamente fue posible el progreso por encima de las nociones anatómicas crudas. JE Purkinje (1787-1869) en 1837 hizo la primera descripción de las neuronas, realmente una muy temprana descripción de las células de cualquier clase. Mas tarde Golgi y Ramón y Cajal tiñeron las hermosas ramas de las células nerviosas, sus conexiones o sinapsis.

El comienzo del entendimiento de las enfermedades provino de los anatomopatólogos a través de ilustraciones anatomopatológicas y el desarrollo de las ilustraciones coloreadas.

El cerebro ahora mostraba sus formas sin poderse localizar sus funciones específicamente. La pregunta era, ¿cómo funcionaría?. Los filósofos reflexionaban, a veces sin ninguna evidencia. Rene Descartes (1596-1650) especuló que cada actividad de un animal era necesariamente una reacción a un estímulo externo; la conexión entre el estímulo y la respuesta se hacía a través de una conexión nerviosa. Los trabajos de Charles Bell (1774-1842) y Francois Magendie (1783-1855) llevaron a la visión por la cual los cuernos ventrales de la médula espinal eran motoras y los dorsales sensoriales.

Un paciente hemipléjico que no podía hablar llevó a Paul Broca (1824-1880) a evaluar las funciones de la corteza cerebral y localizarlas anatómicamente.

Los neurólogos clínicos se transformaban en personas altamente intelectualizadas y con expresiones lúgubres, en parte, porque el cerebro los confundía totalmente y en parte, porque no podían hacer casi nada por sus pacientes, solamente diagnosticarlos. Sólo cuando hicieron su aparición los antibióticos y los neurocirujanos se comenzaron a tratar algunas enfermedades neurológicas.

Los doctores pudieron usar las ideas de la neurología solo si desarrollaban herramientas y procedimientos apropiados destinados a la investigación clínica. Esto sucedió paso por paso en el siglo XIX, el martillo de reflejos, el oftalmoscopio, la punción lumbar, los rayos X, la electroencefalografía, la angiografía y la Tomografía fueron esas herramientas. Los neurólogos clínicos comenzaron a correlacionar sus hallazgos clínicos con aquellos que no podían hacer menos por los pacientes que ellos; los neuropatólogos. Se escribieron grandes libros descriptivos como una sustitución de la falta real de la cura para las enfermedades neurológicas. Los neurólogos clínicos fueron entonces altamente efectivos cuando se introdujeron los antibióticos.

La neurología se transformó en una ciencia más esperanzadora cuando los cirujanos pusieron sus manos en la especialidad. En 1878, William McEwen (1848-1924) removi6 un meningioma¹⁸ y el paciente sobrevivi6 varios años. Cushing en 1909 removi6 exitosamente un adenoma pituitario de un acromegálico y este hecho signific6 un hito en la historia de la neurocirugía. Modificar la personalidad fue el siguiente dilema.

Muchos años atrás, una barra de metal que se introdujo en el cráneo de un trabajador había demostrado que la disrupción mecánica del cerebro podía modificar la personalidad. Egaz Moniz en 1950 en Portugal desarroll6 el tratamiento neuroquirúrgico de las enfermedades psiquiátricas severas.¹⁹

8.3 PSIQUIATRÍA

La psiquiatría²⁰ es la rama de la medicina que se especializa en la prevención, evaluación, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación de los trastornos mentales. Su objetivo es el alivio del sufrimiento mental asociado con los trastornos de la salud mental. Según diferentes modelos, su acción puede desarrollarse en un hospital (psiquiatría hospitalaria), en la atención primaria (psiquiatría ambulatoria) o en la comunidad (psiquiatría comunitaria).

¹⁸ Los meningiomas son tumores benignos de crecimiento lento, extraaxiales, no infiltrantes que proceden de la transformación de las células aracnoideas de las meninges, especialmente de las vellosidades aracnoideas, adhiriéndose a la duramadre.

¹⁹ http://sisbib.unmsm.edu.pe/BVRevistas/neurologia/v05_n2/hist_neur_charcot.htm

Breve Historia de la Neurología, Dr. Ian Carr, Department of Pathology, University of Manitoba.

²⁰ Psiquiatría: del griego *psiqué*, alma, e *iatría*, curación.

La psiquiatría suele adoptar un modelo médico para afrontar los trastornos mentales, pero corrientemente considera tanto los factores biológicos como psicológicos, socio/culturales y antropológicos. El tratamiento, por su parte, adopta con frecuencia la indicación de psicofármacos, pero también la indicación de psicoterapia de variadas formas, la que puede ser realizada por el mismo médico si es que tiene la formación adecuada.

Frecuentemente se la confunde con la psicología, disciplina que estudia la mente y el comportamiento humano con un mayor enfoque holístico²¹. La psiquiatría, al ser una disciplina médica, tiene como elemento fundamental la realización de un diagnóstico, lo que implica la capacidad de distinguir enfermedades. La psicología, por su parte, además de ocuparse del ámbito clínico puede hacerlo en otras áreas no ligadas al alivio del sufrimiento (deportiva, organizacional, jurídica etc.).

Es su formación médica lo que diferencia un psiquiatra de un psicólogo. El psiquiatra debe ser capaz de detectar condiciones médicas que pueden estar afectando a veces de manera muy importante el funcionamiento psíquico de un individuo, lo que implica la necesidad de practicar frecuentemente exámenes físicos, o solicitar análisis de laboratorio o de imágenes, como cualquier otro médico.

²¹ **Holística:** doctrina que propugna la concepción de cada realidad como un todo distinto de la suma de las partes que lo componen.

9. MARCO TEÓRICO

En primera instancia queremos enfatizar que el trabajo teórico es de gran importancia para el desarrollo práctico, así que tanto la cantidad como la calidad de la información adquirida en neurología, endocrinología, además de anatomía, fisiología y patología²² es de vital importancia, entonces el proceso de comprensión del sistema en el que vamos a trabajar es bastante complejo, por esto que la teoría sea algo extensa para el lector. También debemos aclarar que este marco teórico trata temas específicos de la neurología como en el caso del control recíproco entre la corteza prefrontal y los núcleos del rafe, el papel de los receptores de serotonina²³, la psiconeuroendocrinología de la depresión²⁴, entre otros temas muy específicos y complejos para la Ingeniería Electrónica, pero fundamentales para el estudio, así que en los anexos se explican los ciclos de las aminas, y otros temas propios de la neurología y endocrinología, entre otros.

9.1 EL CEREBRO

El cerebro humano no sólo es el instrumento más funcional y organizado que conocemos, sino que también es el más complejo.²⁵

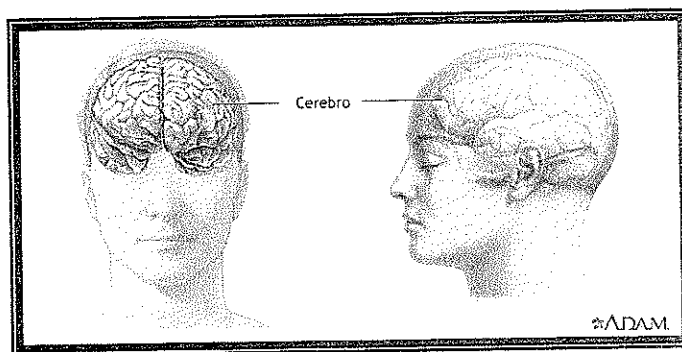


Fig. 1 Vista frontal y lateral del cerebro. El cerebro es la parte del sistema nervioso central que esta contenido en el cráneo y se compone de cerebro, cerebelo, protuberancia y bulbo raquídeo.

²² La **anatomía** (del griego, *anatome*, "disección"), es la rama de las ciencias naturales relativa a la organización estructural de los seres vivos.

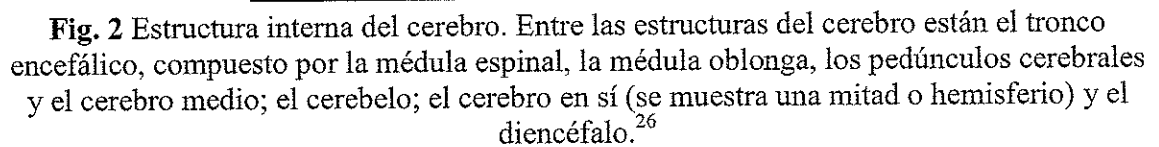
La **fisiología** (del griego *physis*, naturaleza, y *logos*, conocimiento, estudio) es la ciencia biológica que estudia las funciones de los seres orgánicos.

La **patología**—del griego, estudio (*logos*) del sufrimiento o daño (*pathos*)— es la parte de la medicina encargada del estudio de las enfermedades en su más amplio sentido, es decir, como procesos o estados anormales de causas conocidas o desconocidas.

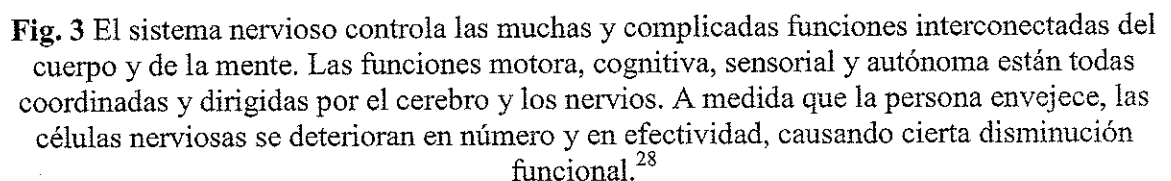
²³ http://www.tesisenxarxa.net/TESIS_UB/AVAILABLE/TDX-0315105-090214/LINTRODUCCI%D3N.pdf

²⁴ <http://www.psicomag.com/neurobiologia/EMTR%20%20SOBRE%20LA%20ACTIVIDAD%20NEUROENDOCRINA/PSICONEUROENDOCRINOLOGIA%20DE%20LA%20DEPRESION.php>

²⁵ <http://www.saludparati.com/cerebro1.htm>



El cerebro usa la energía bioquímica procedente del metabolismo celular como desencadenante de las reacciones neuronales. La energía se recibe por las dendritas y se emite por los axones en forma de neurotransmisores.²⁷



²⁸ http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/encv/esp_imagepages/8680.htm

Cada neurona pertenece a una región metabólica encargada de compensar la deficiencia o exceso de cargas en otras neuronas. Se puede decir que el proceso se ha completado cuando la región afectada deja de ser activa. Cuando la activación de una región tiene como consecuencia la activación de otra diferente, se puede decir que entre ambas regiones ha habido un intercambio biomolecular. Todos los resultados y reacciones desencadenantes son transmitidos por neurotransmisores, y el alcance de dicha reacción puede ser inmediata (afecta directamente a otras neuronas pertenecientes a la misma región de proceso), local (afecta a otra región de proceso ajena a la inicial) y/o global (afecta a todo el sistema nervioso).

Dada la naturaleza de la electricidad en el cerebro, se ha convenido en llamarlo *bioelectricidad*. El comportamiento de la electricidad es esencialmente igual tanto en un conductor de cobre como en los axones neuronales. Si bien lo que porta la carga dentro del sistema nervioso es lo que hace diferente el funcionamiento entre ambos sistemas de conducción eléctrica. En el caso del sistema nervioso, lo porta el neurotransmisor.

El cerebro procesa la información sensorial, controla y coordina el movimiento, el comportamiento y puede llegar a dar prioridad a las funciones corporales homeostáticas, como los latidos del corazón, la presión sanguínea, el balance de fluidos y la temperatura corporal; si bien, el encargado de llevar el proceso automático es el bulbo raquídeo, el cerebro es responsable de la cognición, las emociones, la memoria y el aprendizaje.

La capacidad de procesamiento y almacenamiento de un cerebro humano estándar supera los mejores computadores hoy en día. Algunos científicos tienen la creencia que un cerebro que realice una mayor cantidad de sinapsis puede desarrollar mayor inteligencia que uno con menor desarrollo neuronal.

Hasta no hace muchos años, se pensaba que el cerebro tenía zonas exclusivas de funcionamiento hasta que por medio de imagenología²⁹ se pudo determinar que cuando se realiza una función, el cerebro actúa de manera semejante a una orquesta sinfónica interactuando varias áreas entre sí. Además se pudo establecer que cuando un área cerebral no especializada, es dañada, otra área puede realizar un reemplazo parcial de sus funciones.

En los lóbulos parietales se desarrolla el sistema emocional y el sistema valorativo. El sistema emocional esta en las 2 amígdalas cerebrales (situadas cada una detrás del ojo, a una profundidad de aproximadamente 5cm), en estas están todas las emociones que tenemos y que damos cuando algo o alguien interfiere en la actividad que esté haciendo en el exterior. Por otra parte está el sistema valorativo, esta es la relación que existe entre los lóbulos prefrontales (que como su nombre lo indica están atrás de la frente) y las amígdalas cerebrales, esa relación "física" se llama hipocampo.

²⁹ La **imagenología** comprende la realización de todo tipo de exámenes diagnósticos y terapéuticos en los cuales se utilizan equipos que reproducen imágenes del organismo.

La corteza cerebral es la parte más voluminosa del encéfalo. Una hendidura profunda, denominada cisura longitudinal, lo divide en dos hemisferios, derecho e izquierdo.

La corteza es una fina lámina de neuronas interconectadas que forman una capa de unos milímetros de grosor y que recubre la superficie irregular de los hemisferios cerebrales. La superficie de cada hemisferio presenta un conjunto de prominencias y surcos (o cisuras) que proporcionan a la corteza una apariencia plegada, de tal forma que sólo un tercio de esta queda expuesta a la superficie.

Tres de estas cisuras sirven para delimitar ciertas áreas del cerebro. Son: 1) surco central o cisura de Rolando, 2) surco lateral o cisura de Silvio, y 3) surco parietooccipital. Las eminencias situadas entre los surcos reciben el nombre de circunvoluciones o pliegues. La circunvolución central anterior se sitúa por delante del surco central, y la circunvolución central posterior se coloca inmediatamente detrás del surco central.

Cada hemisferio se divide en cuatro grandes lóbulos: frontal, parietal, temporal y occipital. En general, los lóbulos se sitúan debajo de los huesos que llevan el mismo nombre. Así, el lóbulo frontal descansa en las profundidades del hueso frontal, el lóbulo parietal debajo del hueso parietal, el lóbulo temporal debajo del hueso temporal y el lóbulo occipital debajo de la región correspondiente a la protuberancia del occipital.

Los surcos o cisuras mencionadas anteriormente actúan como estructuras limítrofes entre algunos de los lóbulos cerebrales. El surco central se localiza entre los lóbulos frontal y parietal. El surco lateral separa el lóbulo temporal situado debajo de los lóbulos frontal y parietal situados encima. El surco parietooccipital puede visualizarse en la superficie central del cerebro.

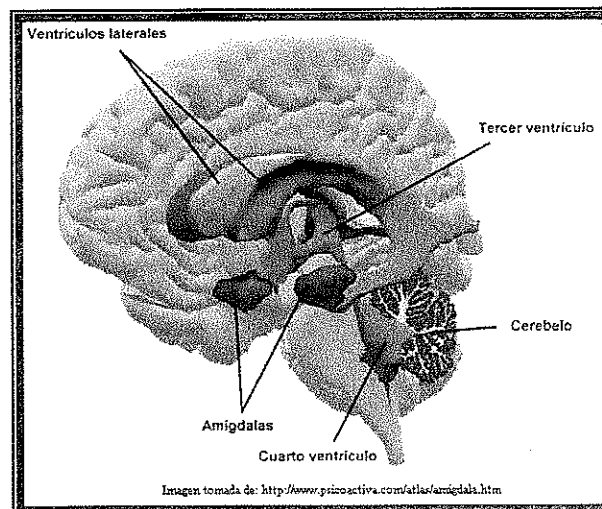


Fig. 4 Corte cerebral sagital.

Las amígdalas forman parte del sistema endocrino, el cual está formado por un conjunto de glándulas (tiroides, paratiroides, amígdalas, hipófisis, epífisis y glándula suprarrenal) que sintetizan hormonas y las liberan al torrente sanguíneo. Hoy en día se sabe que el hipotálamo es el responsable del control de la secreción hormonal, y a su vez las hormonas afectan el funcionamiento del sistema nervioso, por este motivo al conjunto de los dos sistemas se les denomina sistema neuroendocrino.

Las glándulas endocrinas controlan una gran cantidad de funciones fisiológicas del organismo como el metabolismo, la homeostasis³⁰, el crecimiento, la reproducción, el dolor, etc., pero también están involucradas en la conducta humana, concretamente en las emociones, la memoria, el aprendizaje o incluso en las patologías como la depresión, la ansiedad o la anorexia nerviosa.³¹ El funcionamiento de estas glándulas está asociado a frecuencias de núcleos específicos como el núcleo del raphe o el locus ceruleus o el área ventral tegmental o el complejo pontomesencéfalo tegmental.

Las frecuencias de estas ondas se mueven entre 0.5 y 100 Hz y dependen mucho del grado de actividad del córtex cerebral. La mayoría de las veces estas ondas no poseen ninguna forma determinada, en algunas son ritmos normales que suelen clasificarse en ritmos alpha, beta, theta y delta; en otras poseen características muy específicas de patologías cerebrales como la epilepsia, entre otras.

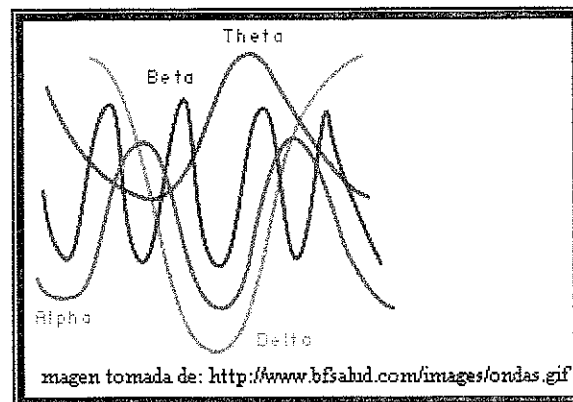


Fig 5. Distintas formas de onda en la actividad cerebral.

La siguiente tabla muestra las distintas frecuencias a las cuales trabaja el cerebro dependiendo de la fase en la cual se encuentre, por lo tanto, si inducimos una señal de una frecuencia específica, por las vías adecuadas, estaremos estimulando los núcleos de los sistemas dopaminérgico, serotoninérgico, acetilcolinérgico y/o noradrenérgico.

³⁰Homeostasis (Del griego *homeo* que significa "similar", y *estasis*, en griego στάσις, "posición", "estabilidad") es la característica de un sistema abierto o de un sistema cerrado, especialmente en un organismo vivo, mediante por la cual se regula el ambiente interno para mantener una condición estable y constante.

³¹ <http://www.neurosahud.com/pacientes/biblioteca/cap1.asp>

Tabla. 1 Relación de frecuencias entre los estados y las fases.³²

Estado	Frecuencia	Fase
Beta	16-32 Hz	Estado Alerta
Alpha	8 -16 Hz	Estado de Reflexión
Theta	4 - 7 Hz	Sueños
Delta	2 - 3 Hz	Sueño Profundo y Atención

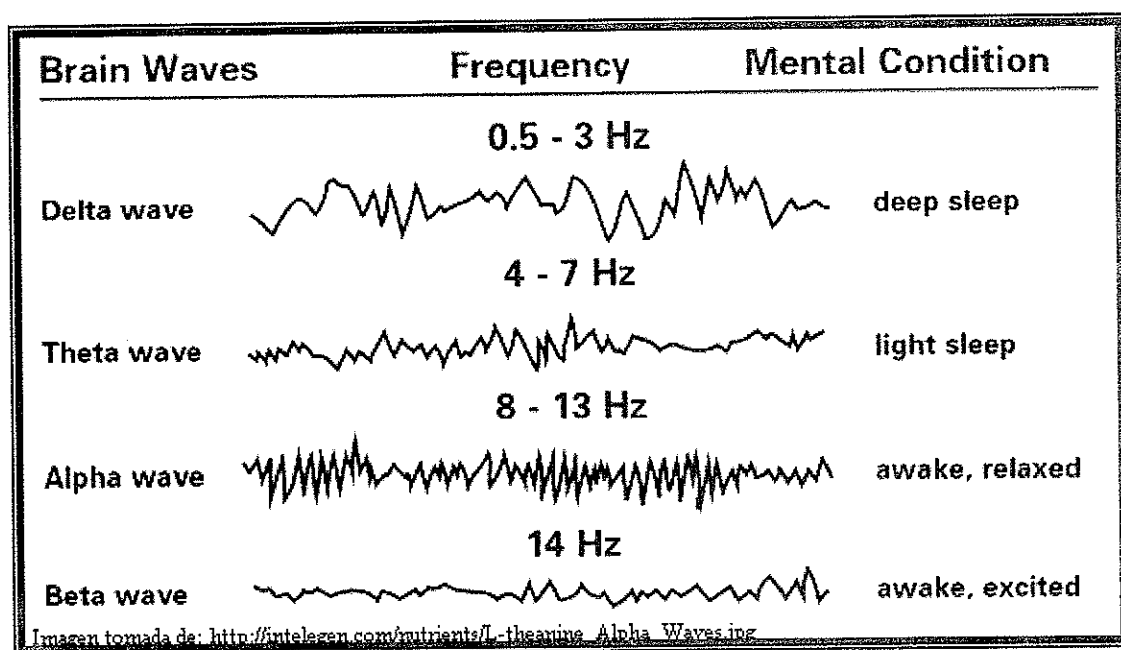


Fig 6. Clasificación de las ondas cerebrales y condiciones mentales. La frecuencia (en HZ) es de un valor aproximado y varía según la literatura asociada.

Las **ondas alpha** son oscilaciones electromagnéticas en el rango de frecuencias de 8-16 Hz que surgen de la actividad eléctrica sincrónica y coherente de las células cerebrales de la zona del tálamo. También son llamadas ondas de Berger, esto en memoria del fundador del EEG (Electroencefalograma).

³² <http://www.chanceandchoice.com/ChanceandChoice/chapter4.html>

Las ondas alfa son comúnmente detectadas usando un electroencefalograma (EEG) o un magnetoencefalograma (MEG), y se originan preponderantemente en el lóbulo occipital durante períodos de relajación, con los ojos cerrados, pero todavía despierto. Estas ondas se atenúan al abrirse los ojos, la somnolencia y el sueño. Se piensa que representan la actividad de la corteza visual en un estado de reposo. Su amplitud está comprendida entre 20 y 200 μ V. Una onda similar a las alfa, llamada mu (μ) es a veces observada sobre la corteza motora y se atenúa con el movimiento o incluso con la intención de moverse. Se ha detectado un incremento de actividad alfa en personas practicantes de yoga y meditación.

Las **ondas beta** poseen frecuencias entre 16-32 Hz, aunque pueden llegar hasta los 50 Hz; se registran fundamentalmente entre las zonas parietal y frontal. Son comunes en los estados de vigilia. Se ha encontrado que al estimular las ondas beta, las personas mejoran su capacidad de atención y concentración. Cuando las ondas beta tienen mucha amplitud están asociadas con los estados de angustia y ansiedad. Se dividen en dos tipos fundamentales, de comportamiento muy distinto β_1 y β_2 . Las ondas β_1 tienen una frecuencia doble a las ondas α y se comportan de forma parecida a ellas, las ondas β_2 aparecen cuando se activa intensamente el SNC o cuando el sujeto está bajo tensión.

Las **ondas theta** poseen frecuencias entre 4 - 7 Hz y se presentan en la infancia aunque también pueden presentarlas los adultos en periodos de stress emocional y frustración. Se localizan en las zonas parietal y temporal.³³

Las **ondas delta** son oscilaciones electromagnéticas en el rango de frecuencias de 1-3 Hz que son detectadas en el cerebro humano a través de un electroencefalograma. Normalmente están asociadas con etapas de sueño profundo. En la actividad cerebral, estas ondas se presentan en las etapas tres y cuatro, en casos de daño cerebral y coma. Las ondas delta se presentan en sueño profundo sin soñar y no están presentes en las otras etapas del sueño (1,2 y de movimiento rápido de ojos R.E.M.).

Cambio de frecuencia cerebral: nuestro cerebro, que en estado de alerta vibra en Beta 16-32, puede pasar a un estado tipo meditación (Alpha 8 -16 Hz) o a un estado de sueños (Theta 4 - 7 Hz) o a un sueño profundo (Delta 2 - 3 Hz).³⁴

9.2 NEURONA

Una neurona es una de las células nerviosas encontradas en todo el cuerpo; elemento fundamental de la estructura del sistema nervioso. Está encargada entre otras cosas de transmitir el flujo nervioso. Un cerebro humano contiene unas 100.000 millones de neuronas.

Está formada por el cuerpo celular y diferentes prolongaciones:

³³ Op. Cit. Pág. 24

³⁴ <http://ieeexplore.ieee.org/Xplore/login.jsp?url=/iel5/7934/21918/01019120.pdf?arnumber=1019120>

El axón

Por aquí transitan los impulsos nerviosos o potenciales de acción desde el cuerpo celular hacia la siguiente célula. Una neurona sólo puede poseer un axón. Los axones pueden agruparse y formar lo que comúnmente llamamos fibra nerviosa. La terminación axonal tiene forma abultada y se llama botón presináptico, el cual contiene las vesículas sinápticas incluyendo en su interior a los neurotransmisores, que son sustancias químicas responsables de transmitir los mensajes a la neurona que le sucede.

Las dendritas, con número y estructura variable según el tipo de neurona, transmiten los potenciales de acción desde las neuronas adyacentes hacia el cuerpo celular o soma.

Se unen entre ellas a través de una unión discontinua llamada sinapsis. Si dicha sinapsis ocurre por contacto físico se trata de una sinapsis eléctrica, y si es a través de una hendidura se llama sinapsis química. Son células excitables especializadas para la recepción de estímulos y la conducción del impulso nervioso.

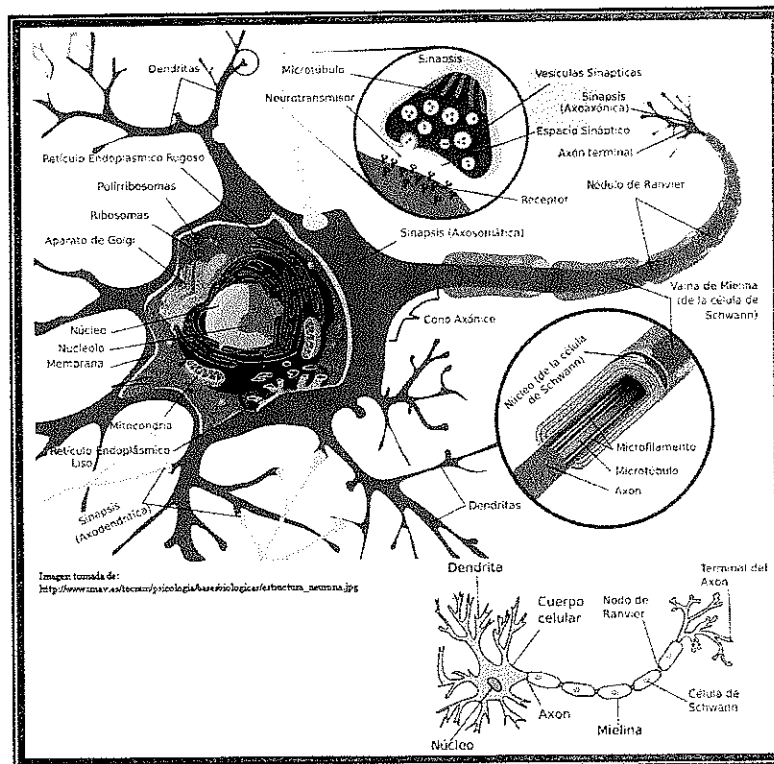


Fig. 7 Diagrama completo de una neurona.

Las neuronas se hallan en el encéfalo, la médula espinal y los ganglios nerviosos y están en contacto con todo el cuerpo. A diferencia de la mayoría de otras células del organismo, las neuronas normales en el individuo maduro no se dividen ni se reproducen (como una excepción las células olfatorias sí se regeneran). Los nervios mielinados del sistema

nervioso periférico también tienen la posibilidad de regenerarse a través de la utilización del neurolema, una capa formada de los núcleos de las células de Schwann.

Función de las neuronas

Las neuronas tienen la capacidad de comunicarse con precisión, rapidez y a larga distancia con otras células, ya sean nerviosas, musculares o glandulares. A través de las neuronas se transmiten señales eléctricas denominadas impulsos nerviosos. El impulso nervioso, en las neuronas de un organismo vivo, viaja desde las dendritas, donde se recibe el estímulo, hacia el terminal presináptico.

Las neuronas conforman e interconectan los tres componentes del sistema nervioso: sensitivo, integrador o mixto y motor; De esta manera, un estímulo que es captado en alguna región sensorial entrega cierta información que es conducida a través de las neuronas y es analizada por el componente integrador, el cual puede elaborar una respuesta, cuya señal es conducida a través de las neuronas. Dicha respuesta es ejecutada mediante una acción motora, como la contracción muscular o secreción glandular.³⁵

Mecanismo de disparo de la neurona (Modelo en Diagrama de Bloques)

Consta de un filtro y sumadores que transforma todas las entradas en una sola hacia el bloque de decisión, de donde procede la salida o potencial de acción, en el axón hacia las dendritas terminales. Sin embargo, esta misma salida puede modificar el umbral de decisión y descargas posteriores al potencial de acción (descargas tardías), las cuales ingresan también como entrada realimentada tal como se muestra en la siguiente figura.

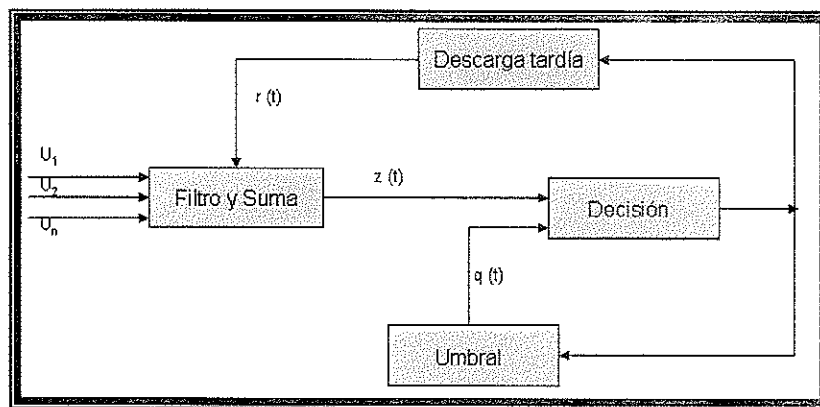


Fig. 8 Diagrama de bloques del mecanismo de disparo de la neurona.

³⁵ <http://iibce.edu.uy/uas/neuronas/abc.htm#Comunicación>

9.3 NEUROTRANSMISORES

Los neurotransmisores son el producto de síntesis específico por parte de la neurona y que es liberado al medio extracelular en el proceso que se denomina sinapsis, ejerce su acción sobre receptores específicos de membrana que son, lógicamente, diferentes para cada neurotransmisor. Estos receptores específicos de membrana se sitúan tanto en neuronas y otras células efectoras como en la propia neurona de síntesis. Están localizados en el sistema nervioso, su distribución accede a otros tejidos como el muscular y el hormonal. La mayoría de las farmacoterapias que se utilizan en psiquiatría se basan en los mecanismos de acción de los propios neurotransmisores. Por ejemplo, los antidepresivos actúan sobre los receptores de la neurotransmisión serotoninérgica, incrementando por tanto la acción de la serotonina.³⁶

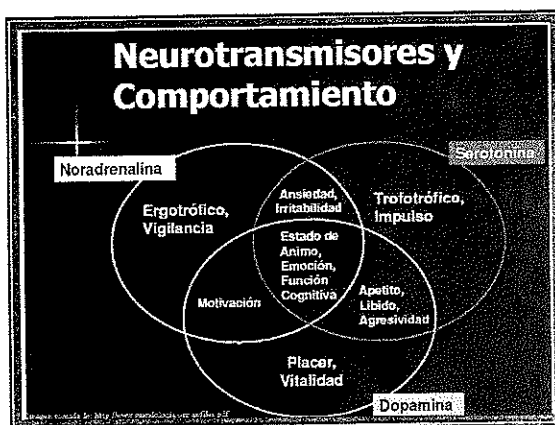


Fig. 9 Noradrenalina, Serotonina, Dopamina y comportamiento.

La denominada *hipótesis de las aminas biógenas*, postulada a mediados de los años sesenta, es uno de los hitos en el campo de la depresión. Esta hipótesis postulaba que la depresión refleja un desequilibrio en las concentraciones de aminas biógenas (principalmente, noradrenalina y serotonina) en el sistema nervioso central. Estas conclusiones se basaban en observaciones que mostraban que diversos fármacos antidepresivos aumentaban las concentraciones sinápticas de noradrenalina o serotonina y que la *reserpina*, un fármaco que disminuye drásticamente las concentraciones de noradrenalina, podía causar síntomas similares a la depresión.

La enorme repercusión que han tenido los *inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina*, como la *fluoxetina*, en el tratamiento de la depresión en los últimos decenios ha contribuido a convertir la serotonina en el neurotransmisor más asociado a este trastorno. Aunque los actuales antidepresivos serotoninérgicos actúan básicamente bloqueando la recaptación de este neurotransmisor, la identificación de múltiples subtipos de receptores serotoninérgicos ha incrementado el interés de la comunidad científica en la identificación y el desarrollo de nuevos agentes serotoninérgicos antidepresivos cada vez más específicos.

³⁶ http://www.biopsicologia.net/fichas/page_4.html

Aunque la noradrenalina y la serotonina son las aminas biógenas que más se han asociado a la fisiopatología de la depresión, parece que también la dopamina puede desempeñar un papel en este trastorno. De hecho, parece que la actividad dopaminérgica podría estar *disminuida* en la depresión, pues los fármacos y enfermedades que reducen su concentración se han relacionado con síntomas depresivos y los fármacos que incrementan las concentraciones de dopamina reducen la sintomatología depresiva.

Monoaminas

Constituyen el grupo principal de neurotransmisores del sistema nervioso³⁷ (SN). La característica diferencial de estas sustancias es la presencia de un grupo amino (-NH₂), por lo que se denominan monoaminas o también aminas biógenas. Proceden de aminoácidos precursores y forman dos grupos: las catecolaminas³⁸, derivadas de la fenilalanina, aunque en la biosíntesis nerviosa acortan el camino iniciándolo en la paratirosina; y las indolaminas³⁹, que derivan del triptófano⁴⁰.

Las catecolaminas incluyen la dopamina, la noradrenalina y la adrenalina; mientras que en las indolaminas es la serotonina su neurotransmisor. La diferencia entre ellas hace referencia al núcleo o anillo central de su estructura molecular como se corresponde con la propia diferencia estructural del aminoácido de procedencia. Presentan una situación troncoencefálica y también cerebral, interviniendo esencialmente en la modulación funcional de grandes regiones cerebrales, como los núcleos grises basales, el sistema límbico y la corteza.

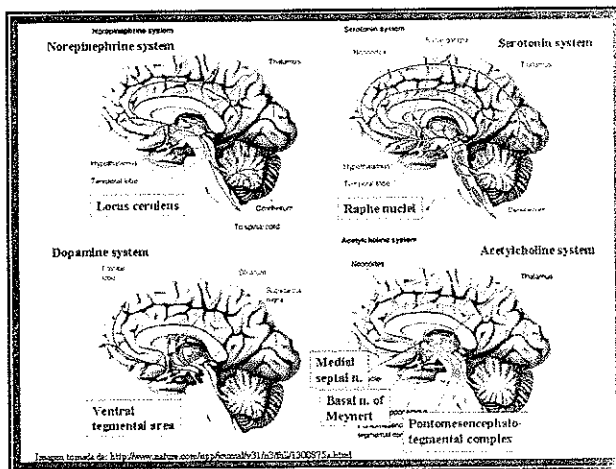


Fig. 10 Principales sistemas de aminas biógenas.

³⁷ El **sistema nervioso** es una red de tejidos altamente especializada, que tiene como componente principal a las neuronas, células que se encuentran conectadas entre sí de manera compleja y que tienen la propiedad de conducir, usando señales electroquímicas, una gran variedad de estímulos dentro del tejido nervioso y hacia la mayoría del resto de tejidos, coordinando así múltiples funciones en el organismo.

³⁸ Las **catecolaminas** son un grupo de sustancias que incluye la adrenalina, la noradrenalina y la dopamina, las cuales son sintetizadas a partir del aminoácido tirosina. Contienen un grupo catecol y un grupo amino.

³⁹ En bioquímica, **indolaminas** son compuestos sustitutos de indol que contienen un grupo amino. Ejemplos de indolaminas son las triptaminas.

⁴⁰ El **triptófano** (abreviado Trp o W) es un aminoácido esencial en la nutrición humana.

De ahí que la modificación de sus niveles se haya relacionado con las alteraciones afectivas y las expresiones psicóticas, por lo que son una autentica referencia en las principales psicopatologías.⁴¹

Catecolaminas

Las **catecolaminas** son un grupo de sustancias que incluye la adrenalina, la noradrenalina y la dopamina, las cuales son sintetizadas a partir del aminoácido tirosina. Contienen un grupo catecol y un grupo amino.

Las catecolaminas pueden ser producidas en las glándulas suprarrenales, ejerciendo una función hormonal, o en las terminaciones nerviosas, por lo que se consideran neurotransmisores. El precursor de todos ellos es la tirosina, que se usa como fuente en las neuronas catecolaminérgicas (productoras de catecolaminas). Las catecolaminas están asociadas al estrés y la obesidad.⁴²

Adrenalina y noradrenalina

Aunque la adrenalina puede funcionar como neurotransmisor, su papel en el funcionamiento del sistema nervioso central⁴³ (SNC) queda en realidad completamente relegado por la acción de la noradrenalina; si bien utilizamos generalmente el término adrenérgico. Esta paradoja se debe a que la potente producción de adrenalina desde la médula de las glándulas suprarrenales, como consecuencia de la activación simpática, tiene unas consecuencias generalizadas e iguales que las de la acción de la noradrenalina liberada por la neurona postsináptica de una vía autónoma.

La noradrenalina es, por tanto, la catecolamina que se utiliza como neurotransmisor en el SNC, y podemos decir que la masa más compacta y densa de neuronas adrenérgicas la constituye el *locus ceruleus*⁴⁴, el cual está perfectamente identificado en el tronco cerebral.

Precisamente es desde el locus ceruleus, y también desde otras áreas noradrenérgicas inferiores como el núcleo del tracto solitario o los núcleos reticulares laterales, desde donde surgen dos grandes fascículos de proyección ascendente: el fascículo noradrenérgico dorsal y el fascículo noradrenérgico ventral. Ambos fascículos tienen una especial implicación en el nivel de actividad córtico-subcortical precisamente por su proyección al córtex, al sistema límbico (hipocampo, amígdala y septum) y al diencefalo, tálamo e hipotálamo.

Asimismo, se proyectan descendentemente a la formación reticular de la médula, con lo que su principal papel estriba en la regulación de los niveles de vigilancia y, particularmente, en la actividad mínima de la vigilia, definiendo claramente los niveles de atención, emoción e hiperexcitabilidad; por lo que su repercusión conductual es

⁴¹ http://www.biopsicologia.net/fichas/page_39.html

⁴² http://www.biopsicologia.net/fichas/page_39.html

⁴³ El sistema nervioso central (SNC) está constituido por el encéfalo y la médula espinal.

⁴⁴ Locus Ceruleus: es el núcleo noradrenérgico más grande del encéfalo.

tremendamente significativa, si bien es cierto que la división simpática del sistema nervioso autónomo también tiene una especial relevancia.

Dopamina

Podemos decir que la dopamina es la catecolamina más importante precisamente porque presenta una localización encefálica más elevada que la noradrenalina y, por tanto, su repercusión comportamental es más comprometida. Los cuerpos celulares de las neuronas que contienen dopamina se localizan principalmente en el cerebro medio.⁴⁵

Indolaminas

Serotonina

La indolalquilamina 5-hidroxitriptamina (5-HT; serotonina) fue inicialmente identificada por el interés de sus efectos cardiovasculares. La Serotonina descubierta en 1948 se ha relacionado con varias entidades neurológicas y psiquiátricas: migraña, ansiedad, trastornos obsesivo-compulsivos, depresión, esquizofrenia, además de su rol sobre la peristalsis intestinal⁴⁶ y la hemostasia⁴⁷.

Desde mediados del siglo diecinueve se sabe que la musculatura lisa de los vasos sanguíneos y por tanto con un importante efecto hipertensor⁴⁸. A principios del siglo veinte, las plaquetas fueron identificadas como la fuente de esta sustancia.

No todas las células que contienen 5-HT, lo sintetizan. Las plaquetas no sintetizan 5-HT; acumula la 5-HT del plasma por un mecanismo de transporte activo que se encuentra en la membrana de plaquetas. El paso inicial en la síntesis de serotonina es el transporte facilitado del aminoácido L-triptófano de la sangre hasta el cerebro. Otros aminoácidos neutros (fenilalanina, leucina, metionina) son transportados dentro del cerebro por el mismo mensajero.

⁴⁵ http://www.biopsicologia.net/fichas/page_71.html

⁴⁶ La peristalsis intestinal es el conjunto de movimientos peristálticos del intestino cuando está trabajando para cumplir su función.

⁴⁷ Hemostasia o hemostasis es el conjunto de mecanismos aptos para detener los procesos hemorrágicos, en otras palabras es la capacidad que tiene un organismo de hacer que la sangre permanezca en los vasos sanguíneos.

⁴⁸ Efecto hipertensor: (sube la tensión).

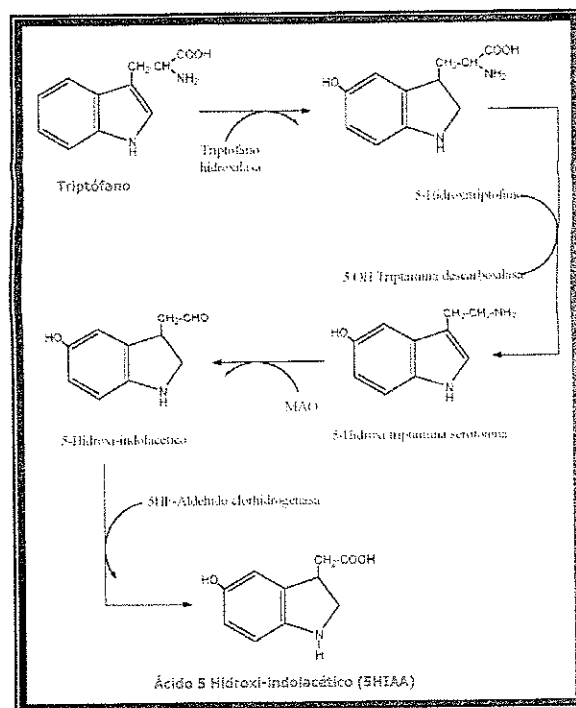


Fig. 11 Síntesis y degradación de serotonina. "Farmacología de la conducta", Gómez-Jarabo, G. (Ed)

El grupo más grande de células serotoninérgicas es el grupo B7 contiguo a un grupo más pequeño de células serotoninérgicas, B6. Los grupos B6 y B7 son a menudo considerados conjuntamente como el núcleo dorsal de Raphe, con B6 siendo su extensión caudal. Otro grupo de cuerpos celulares serotoninérgicos prominente, es el B8 que corresponde al núcleo medio de Raphe, también llamado el núcleo central superior. El grupo B9, parte del tegmento ventrolateral del puente y del cerebro medio.

Las proyecciones serotoninérgicas ascendentes, que inervan el córtex y otras regiones del cerebro anterior, vienen desde el Raphe dorsal, Raphe medio, y el grupo celular B9. El otro *núcleo de Raphe*⁴⁹, B1 a B5, está situado más caudalmente y contiene un número bajo de células serotoninérgicas.

⁴⁹ Los núcleos rostrales incluyen el núcleo linearis, Raphe dorsal, Raphe medial y Raphe pontino, siendo este el de mayor tamaño.

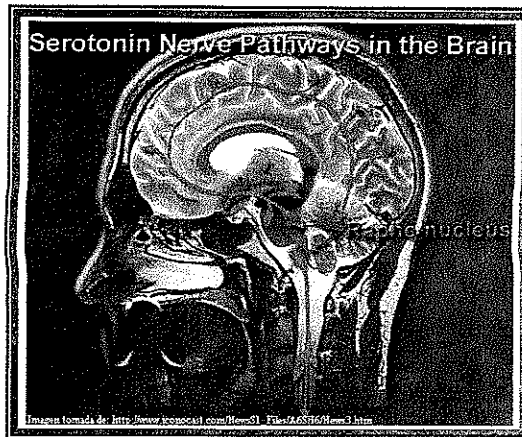


Fig. 12 Proyecciones serotoninérgicas desde el núcleo del raphe.

Dos caminos principales serotoninérgicos de ascenso emergen del núcleo de Raphe del cerebro medio al cerebro anterior: el camino dorsal periventricular y las radiaciones ventral tegmental. Ambos convergen en el hipotálamo caudal donde se unen al haz medial del cerebro anterior.

Los núcleos de Raphe dorsal y medial dan salida a múltiples paquetes distintos de axones que forman caminos separados para diferentes regiones cerebrales. Estructuras funcionalmente relacionadas en el cerebro son inervadas por el mismo grupo de neuronas serotoninérgicas. Por ejemplo, el hipocampo y el séptum (estructuras límbicas) parecen estar inervadas predominantemente por neuronas del Raphe medial, mientras el estriado y la sustancia negra (sistema de los ganglios basales que median la actividad motora) son inervados por el Raphe dorsal. Los dos núcleos de Raphe mandan proyecciones neuronales solapadas al neocórtex.

Además, células dentro del Raphe dorsal y medial son organizadas en zonas particulares o grupos que mandan axones a áreas específicas del cerebro como el córtex o hipocampo. Por ejemplo, el córtex frontal recibe fuerte inervación de subregiones rostrales y laterales del núcleo de Raphe dorsal. Estructuras relacionadas funcionalmente en el cerebro pueden también ser inervadas por las mismas neuronas individuales. Las neuronas serotoninérgicas mandan axones colaterales a más de una región cerebral, a menudo a las áreas terminales que están funcionalmente relacionadas, como el córtex entorrinal y el hipocampo.

La síntesis de 5-HT puede aumentar de forma marcada, bajo condiciones que requieren un continuo suministro del neurotransmisor. La plasticidad es un concepto importante en neurobiología. En general, se refiere a la capacidad de los sistemas neuronales para ajustarse a demandas a corto o largo plazo sobre su actividad o funcionamiento. Muchos procesos contribuyen a la plasticidad neuronal. Uno, es la capacidad para aumentar la proporción de síntesis del neurotransmisor y liberación en respuesta a un incremento de la actividad neuronal. El aumento de la síntesis resulta desde la conversión realizada del triptófano en 5-HTP y tiene una absoluta dependencia del Ca^{2+} extracelular.

La investigación neuroquímica, se ha focalizado en cómo afecta la alimentación a las concentraciones de triptófano en el cerebro y en la síntesis y disponibilidad de serotonina, mientras que la investigación farmacológica ha estado basada en el control del apetito por medio de medicamentos serotoninérgicos. La administración de agonistas serotoninérgicos no selectivos indirectos, como la *fenfluramina*, cuyo trabajo es liberar serotonina, o 5-hidroxitriptófano, un precursor de síntesis de serotonina disminuye el apetito.

De estos datos, se ha inferido que la serotonina inhibe la toma de comida. Los agonistas serotoninérgicos activando los receptores postsinápticos 5-HT_{1C} y 5-HT_{1B} también disminuyen el apetito. Los inhibidores selectivos de recogida de serotonina tienen efectos anoréxicos, también presumiblemente por acciones fisiológicas de intensificación de serotonina endógena. Por contraste, las dosis pequeñas de agonistas selectivos de 5-HT_{1A} aumenta la toma de comida. El aumento del apetito, puede ser debido a actividad agonista de autorreceptores serotoninérgicos en el núcleo de Raphe.

La activación de receptores somatodendríticos 5-HT_{1A} podría esperarse que inhiba el disparo neuronal serotoninérgico y la liberación de serotonina. Los efectos hipofágicos de la fenfluramina o agonistas de 5-HT₁ son más pronunciados, un efecto de potencial relevancia para los trastornos de la alimentación en humanos, como anorexia nerviosa y bulimia nerviosa, que tienen una mayor tasa de incidencia en mujeres jóvenes que en hombres jóvenes.

El papel de la serotonina (5-HT) en el SNC está completamente ligado al de la noradrenalina, ya que interviene en la regulación de la vigilancia, en el proceso activo del sueño, la atención, en los procesos motivacionales y en la regulación de los estados de ánimo. Por otra parte, no debemos olvidar que el control de entrada del dolor parece depender de la liberación de serotonina, que facilita la producción de endomorfina medulares.

Todo este enorme papel se realiza fundamentalmente a través de una localización sucesiva de estructuras: los núcleos del Raphe. Las proyecciones de estos núcleos a través del fascículo medio del telencéfalo suelen ser inhibitorias, de ahí que el papel regulador de la actividad de las catecolaminas sea inseparable del de la serotonina, hasta tal punto que para describir las áreas catecolaminérgicas del tronco encefálico se utiliza la terminología A y, por ejemplo, el locus ceruleus es la estructura A-6. Pues bien, para los distintos núcleos serotoninérgicos se emplea la terminología B, y así llamamos B1 al núcleo del Raphe pálido, B2 al Raphe oscuro y B3 al Raphe magnus, como núcleos bulbares que se caracterizan por las proyecciones descendentes y, por tanto, medulares coincidiendo con las estructuras A1 y A2 noradrenérgicas. Los núcleos B4, B5 y B6 son los núcleos pontinos del Raphe.

Los grandes núcleos B7, B8 y B9, que son los núcleos dorsal y medianos del Raphe, son las estructuras más rostrales, y desde ellos se ofrecen las proyecciones serotoninérgicas ascendentes hacia el hipotálamo, el tálamo, los núcleos grises basales, el sistema límbico y la corteza frontal.

La destrucción de los núcleos del Raphe, o la administración de una sustancia como la dihidroxitriptamina, conduce a un incremento de la actividad nerviosa. Sin embargo, también hay una serie de situaciones en las que la serotonina en lugar de inhibir, excita, demostrándose esta acción con los efectos activadores autónomos y motores, y no se debe olvidar los efectos alucinógenos de los propios agonistas de la serotonina que, mediante una actuación sobre los receptores presinápticos, ofrecen una consecuencia de hiperactividad típica de las alucinaciones táctiles y visuales.⁵⁰

Acetilcolina

La acetilcolina (ACh) es el neurotransmisor específico en las sinapsis del sistema nervioso somático (SNS) y en las sinapsis ganglionares del sistema nervioso autónomo (SNA), así como en los órganos blanco de la división parasimpática. Esta situación ha permitido una amplia dedicación científica y, por tanto, un extenso conocimiento de su actividad. En este sentido, la comprobación del papel excitatorio de la sinapsis colinérgica en la placa neuromuscular y de su papel inhibitorio sobre la membrana de las fibras musculares cardíacas confirma el concepto que anteriormente se expresaba sobre la consecuencia derivada, no del neurotransmisor, sino de la naturaleza de los canales controlados por los receptores colinérgicos postsinápticos. Por ejemplo, en la musculatura esquelética el control se ejerce sobre el canal iónico del sodio y en la musculatura cardíaca sobre el canal iónico del potasio.

La acetilcolina se encuentra también ampliamente distribuida en el encéfalo y es un neurotransmisor clave en la regulación de los niveles de vigilancia y en el funcionamiento de grandes áreas de asociación.

La acetilcolina es un neurotransmisor ampliamente difundido en el SNC y su significación es diversa y multifacética. En el tronco cerebral responden a la acción colinérgica entre otros, los núcleos cocleares; los centros respiratorios; muchos de los pares craneales aferentes; la propia formación reticular, que responde con activación en una tercera parte de la misma y en una décima parte con inhibición; las estructuras subtalámicas que son colinérgicas y responden con una activación descendente y una inhibición ascendente; el núcleo cuneiforme y los núcleos tegmentales son también colinérgicos y están implicados en los reflejos condicionados y en las respuestas de orientación.

A nivel subcortical cabe reseñar el papel colinérgico de los núcleos grises basales, aunque ciertamente hay neuronas que responden con activación y otras con inhibición. El papel de la acetilcolina también es importante en el diencefalo. En el hipotálamo, la activación colinérgica puede provocar hipotermia. También parece ser responsabilidad de la acción colinérgica la liberación de neurohormonas, como la antidiurética y la oxitocina.

⁵⁰ http://www.biopsicologia.net/fichas/page_79.html

En el tálamo, parece prioritaria la actividad colinérgica en el funcionamiento del sistema talámico difuso y, consecuentemente, en la regulación del nivel de vigilancia de la corteza cerebral.

Ante esta amplia distribución, los efectos centrales de una acción anticolinérgica se ponen de manifiesto de una manera general sobre la conducta con síndromes característicos como pérdida de memoria y atención, habla confusa y ataxia⁵¹, confusión y desorientación.

En cuanto a la organización del sistema nervioso colinérgico, la subtipificación de los receptores en este sistema se basó inicialmente en la actividad farmacológica de dos alcaloides: nicotina y muscarina. Esta clasificación se dio mucho antes de la determinación de las estructuras de estos antagonistas que se dan de forma natural.

La formación de la acetilcolina está limitada por la concentración intracelular de colina, la cual está determinada por la recaptura de colina dentro del terminal nervioso.

El receptor nicotínico de la acetilcolina es el receptor de neurotransmisión mejor caracterizado. Consta de cinco subunidades ordenadas alrededor de un pseudoeje de simetría. Las subunidades muestran secuencias de aminoácidos homólogas con un 30 a 40% de identidad en los residuos de aminoácidos. Una de las subunidades, llamada α , se expresa en dos copias; las otras tres, β , γ y δ , se presentan como copias únicas. Así, el receptor es un pentámero⁵².

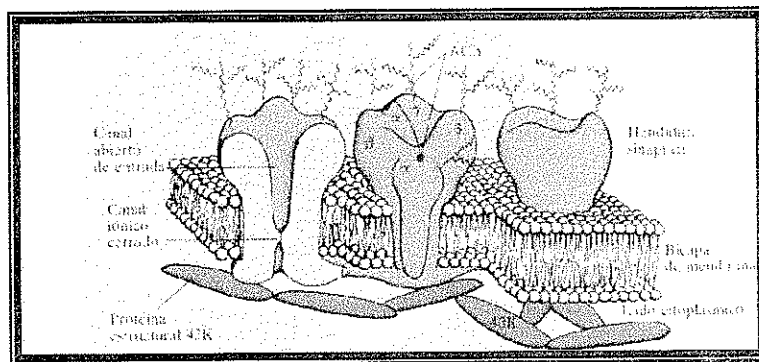


Fig. 13 Modelo tridimensional del receptor nicotínico de acetilcolina. Tomado de H.F. Bradford, "Fundamentos de Neuroquímica".

La exposición continuada de receptores nicotínicos a agonistas lleva a una disminución de la respuesta, incluso aunque la concentración de agonistas disponible al receptor no varíe.

La acetilcolina, como tal, tiene muy poco valor terapéutico por la facilidad orgánica de su hidrólisis; de ahí que, por ejemplo, a nivel oral no tenga sentido su uso. Esto ha hecho que

⁵¹ La **ataxia** (del griego *ataxiā* que significa "sin orden") es un síntoma o enfermedad que se caracteriza por provocar la descoordinación en el movimiento de las partes del cuerpo de cualquier animal, incluido el cuerpo humano.

⁵² **Pentámero**. Constituido por 5 elementos.

la química farmacéutica haya dirigido sus pasos hacia la utilización de agonistas y antagonistas muscarínicos y nicotínicos como expresión de una actividad agonista y antagonista colinérgica.⁵³

Aminoácidos Neurotransmisores

Los aminoácidos son, esencialmente, la molécula constitutiva de un péptido, un polipéptido y de una proteína, es decir, las grandes y complejas estructuras moleculares sobre las que descansa nuestra diferenciación plástica y funcional por excelencia. Como hemos visto anteriormente, las aminas biógenas, las monoaminas, presentan aminoácidos como precursores, por lo que no es de extrañar que también los aminoácidos puedan funcionar como neurotransmisores.

Sin embargo, presentan una tremenda diferencia con los neurotransmisores clásicos que hemos visto anteriormente, y es que el papel como neurotransmisor de un aminoácido se reduce exclusivamente a su acción dentro del SNC, lo que pudiendo ser sorprendente es lógico por la abundante presencia de los mismos en un tejido como consecuencia del metabolismo intermediario.

En la actualidad, los aminoácidos reconocidos como neurotransmisores son cinco: el ácido g-aminobutírico (GABA), la glicina, la taurina y los aminoácidos ácidos, ácido glutámico, ácido aspártico e histamina. Los tres primeros, que son aminoácidos neutros, tienen un efecto inhibitorio mientras que los dos últimos son claramente excitatorios. El glutamato y el aspartato están presentes en altas concentraciones en el SNC y son liberados de forma dependiente del Ca^{2+} ante estimulación eléctrica. Los sistemas de captación de alta afinidad se localizan en los terminales nerviosos de muchas vías neuronales.⁵⁴

Aminoácidos excitadores

Se denominan aminoácidos excitadores a aquellos aminoácidos que actúan como neurotransmisores y que tienen un efecto específico de activación en los efectores, particularmente en las neuronas postsinápticas del sistema nervioso. Por ejemplo, el ácido glutámico y el aspártico son los típicos aminoácidos excitadores de nuestra corteza cerebral.⁵⁵

Aminoácidos inhibidores

Se denominan aminoácidos inhibidores a aquellos aminoácidos que actúan como neurotransmisores y que tienen un efecto específico de inhibición en los efectores, particularmente en las neuronas postsinápticas del sistema nervioso. Por ejemplo, el ácido

⁵³ http://www.biopsicologia.net/fichas/page_86.html

⁵⁴ http://www.biopsicologia.net/fichas/page_125.html

⁵⁵ http://www.iqb.es/cbasicas/bioquim/cap9/c9s01_32.htm

gamma-aminobutírico y la glicina son los típicos aminoácidos inhibidores del sistema nervioso.⁵⁶

GABA

La primera diferencia entre los aminoácidos inhibidores y los excitadores es que el GABA⁵⁷ y la glicina no tienen parecido metabólico ni estructural, como sí ocurre en el caso del ácido glutámico y el ácido aspártico.

El GABA está presente en altas concentraciones en muchas regiones cerebrales. Estas concentraciones son de alrededor de 1,000 veces mayor que las concentraciones de los neurotransmisores monoaminérgicos clásicos en las mismas regiones. Esto está de acuerdo con las acciones potentes y específicas de las neuronas GABAérgicas en estas regiones.

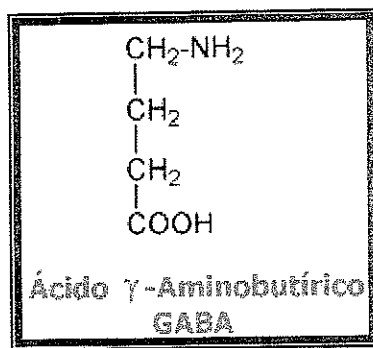


Fig. 14 Fórmula del GABA.

A la vista de la naturaleza ubicua del GABA en el SNC, no sorprende quizá su gran significación funcional. Entre otras posibles implicaciones funcionales del GABA se sugiere que su alteración participa en los trastornos neurológicos y psiquiátricos de humanos, incluyendo, epilepsia, discinesia⁵⁸ tardía, alcoholismo, esquizofrenia, trastornos del sueño y la enfermedad de Parkinson. La manipulación farmacológica de la transmisión GABAérgica es un enfoque efectivo para el tratamiento de la ansiedad; las acciones anestésicas depresivas de los barbitúricos provienen de un aumento de la transmisión sináptica inhibitoria mediada por los receptores GABA-A.

⁵⁶ <http://www.update-software.com/abstractsES/AB003986-ES.htm>

⁵⁷ El ácido gamma-aminobutírico (GABA) es el principal neurotransmisor inhibitorio cerebral.

⁵⁸ Discinesia, en medicina, es un término usado para designar los movimientos anormales e involuntarios en las enfermedades nerviosas.

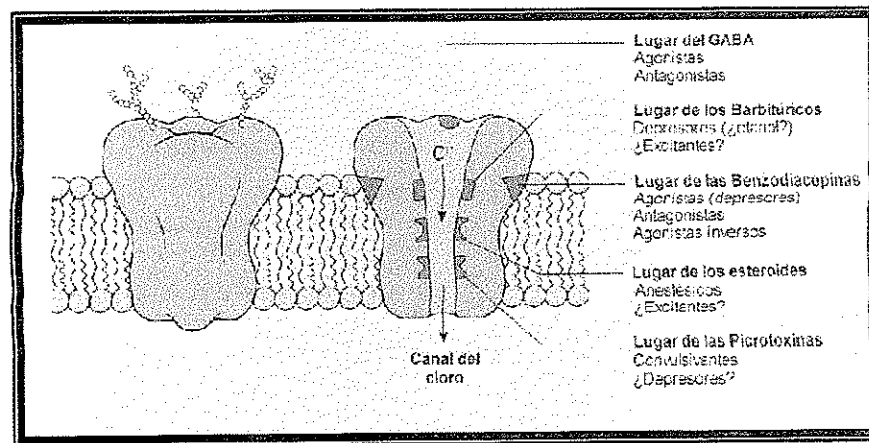


Fig. 15 Modelo estructural del receptor de GABA-A unido al canal de Cl⁻. Tomado de Siegel, G. J (ed.): "Basic Neurochemistry"

Las neuronas GABAérgicas están extensamente presentes en el SN, particularmente en el encéfalo, y aunque también tienen representación medular, la glicina es quien mejor caracteriza la neurotransmisión inhibitoria en la médula espinal, ya que las interneuronas de Renshaw son glicinérgicas y al recoger la información, que proyectan colateralmente las motoneuronas espinales, organizan una vía de retroalimentación que actúa inhibiendo a las mismas y, por tanto, regulando la vía final común (motoneurona a).

Significando algunas regiones cerebrales, el GABA está claramente presente en el cerebelo, donde las células de Purkinje que recogen las principales aferencias desde el bulbo actúan liberando GABA al tálamo e hipotálamo, núcleos grises basales y al propio córtex cerebral sobre todo en la capa cuarta.

También está presente en la sustancia negra, que presenta una alta concentración de neuronas dopaminérgicas y un elevado contenido de GABA y de sus sistemas enzimáticos, lo cual quiere decir que la regulación de la actividad dopaminérgica de la sustancia negra sobre el estriado depende de la intervención del GABA.⁵⁹

9.4 COMUNICACIÓN NEURONAL

A partir de la excitabilidad de las neuronas, que es su propiedad específica, se desencadenan distintos tipos de mecanismos que trascienden a la propia neurona y que establecen una clara comunicación entre las mismas.

Esto es a lo que denominamos sinapsis, una región celular clara, concreta y muy estructurada definida por el mantenimiento de un espacio interneural, y cuyo significado

⁵⁹ <http://www.javeriana.edu.co/Facultades/Ciencias/neurobioquimica/libros/neurobioquimica/GABA.htm>

final es el de la comunicación interneural a la que nos referimos en términos generales como sinapsis eléctrica y sinapsis química.

En el primer caso, se habla siempre de una comunicación excitatoria con la continuidad de la conducción de la excitabilidad o el impulso nervioso; en el segundo caso se habla de una comunicación excitatoria o inhibitoria mediada por una sustancia química que no es otra cosa que el neurotransmisor.⁶⁰

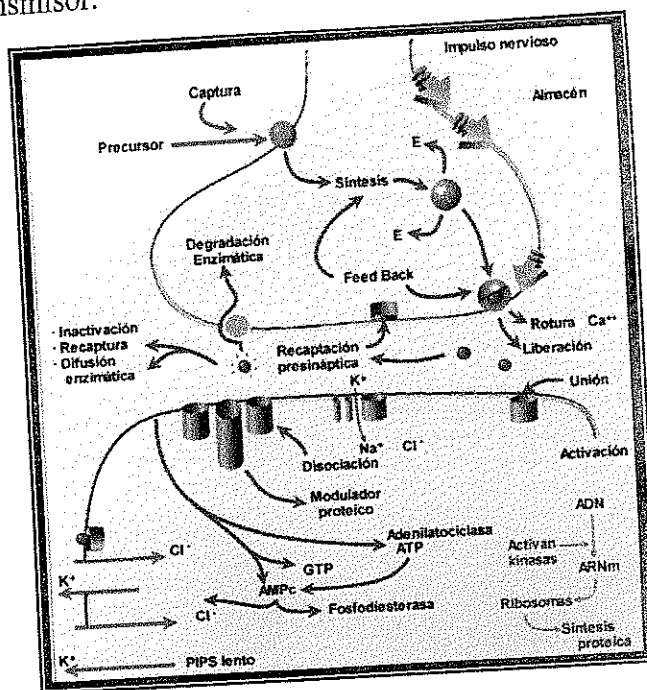


Fig. 16 Sinapsis: modelo general. Tomado de Gómez-Jarabo, G. "Farmacología de la conducta"

La sinapsis es, sin lugar a dudas, la estructura más lábil y accesible a las distintas sustancias químicas como fármacos y drogas y, por tanto, el lugar y término de referencia más importante en los mecanismos de acción de los distintos psicofármacos.

La sinapsis es el proceso esencial en la comunicación neuronal y constituye el lenguaje básico del sistema nervioso. Afortunadamente, las semejanzas de los mecanismos sinápticos son mucho más amplias que las diferencias, asociadas éstas a la existencia de distintos neurotransmisores⁶¹ con características particulares.

⁶⁰ <http://www.fundacionareces.es/neuronal.htm>

⁶¹ Un neurotransmisor es una biomolécula, sintetizada generalmente por las neuronas, que se vierte, a partir de vesículas existentes en la neurona presináptica, hacia la brecha sináptica y produce un cambio en el potencial de acción de la neurona postsináptica. Los neurotransmisores son por tanto las principales sustancias de las sinapsis.

Elliot⁶² en 1904 fue el primero que sugirió la posibilidad de que la información era transferida de una neurona a otra por la liberación de una sustancia química desde las fibras nerviosas; Loewi⁶³ es, sin embargo, el primero que mostró la existencia de una sustancia química en el líquido perfundido⁶⁴ con la estimulación del nervio vago y fue su colaborador Navratil⁶⁵ quien más tarde demostró que esta sustancia era la acetilcolina.

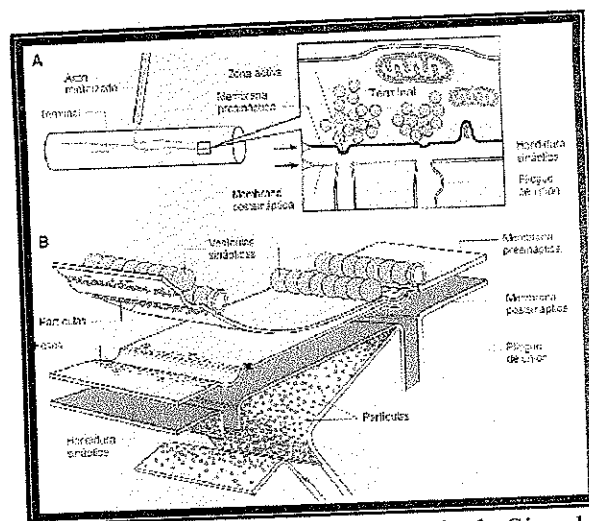


Fig. 17 Estructura de la membrana sináptica. Tomada de Siegel, G. J. (ed.): "Basic Neurochemistry"

La sinapsis es un hecho comunicativo entre dos neuronas, una presináptica y otra postsináptica. Es imprescindible la conducción previa del impulso nervioso en la neurona presináptica y particularmente, en los denominados botones terminales, que son las últimas estructuras de la ramificación y diversificación axónica de la neurona presináptica.

Esta circunstancia es el primer punto de acción para los fármacos y drogas que afectan a la sinapsis, pues en concreto, la modificación de la conductibilidad, aun no siendo un fenómeno tan asequible como otras etapas de la sinapsis, es uno de los caminos para la intervención de anestésicos que infiltrados a distintas concentraciones bloquean o modifican la conductibilidad.

Algunos neurotransmisores como acetilcolina, glicina, glutamato, aspartato y ácido gamma-amino butírico, tienen una actividad biológica directa aumentando la conductancia a ciertos iones por adherencia a canales iónicos activados en la membrana postsináptica. Otros neurotransmisores, como la noradrenalina, dopamina y serotonina, no tienen actividad

⁶² Elliot, T.R. (1904) On the innervation of the ileo-colic sphincter. J.Physiol. 31: 157-168

⁶³ Otto Loewi (1918) On humoral transmission of the action of heart nerves

⁶⁴ **PERFUNCTORIO** adjetivo *formal* Que está hecho sin cuidado, con ligereza o de forma irreflexiva: *un instante perfunctorio de vacilación.*

⁶⁵ Rosenberg GA, Navratil M. Metalloproteinase inhibition blocks edema in intra hemorrhage. Neurology 1997; 48: 921-926.

directa pero actúan indirectamente vía sistemas de segundo mensajero para causar la respuesta postsináptica.

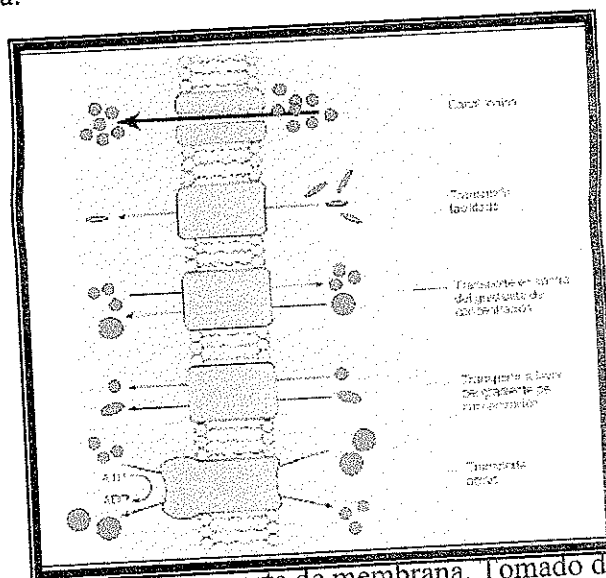


Fig. 18 Tipos de proteínas de transporte de membrana. Tomado de Siegel, G. J.; (ed.): "Basic Neurochemistry"

Otra característica importante y diferencial en la neurotransmisión es que su efecto depende de los receptores postsinápticos que lo reciben y éstos al poder ser distintos dentro de la misma neurona hacen que no sea fácil la predicción de sus consecuencias.

Se describen tres tipos de receptores farmacológicamente diferentes en la acción de los neurotransmisores típicamente excitatorios de nuestra corteza cerebral como el aspartato y el glutamato y son receptores N-metil D-aspartato (NMDA) y receptores tipo no NMDA a su vez caracterizados como receptores. Cuando los receptores NMDA son activados, contribuyen mínimamente a la excitación postsináptica ya que los canales abiertos de NMDA son rápidamente bloqueados por la entrada de magnesio (Mg^{++}) que inhibe el flujo de sodio (Na^{+}) y calcio (Ca^{++}), si son activados los receptores no NMDA se produce una significativa disminución del bloqueo en los receptores NMDA al mitigar la entrada de Mg^{++} y permitir por tanto la entrada de Ca^{++} .

La acetilcolina fue el primer neurotransmisor en ser identificado en el sistema nervioso central (SNC). Básico para estos estudios fue el principio de Sir Henry Dale⁶⁶, cuando una neurona colinérgica o adrenérgica experimenta regeneración, el transmisor original es siempre restablecido y es inalterable. Un corolario del principio de Dale se aplica en la misma neurona a las terminaciones periféricas y centrales.

⁶⁶ Henry Hallett Dale (Londres, 1875 - Cambridge, 1968) Fisiólogo y farmacólogo británico.

No obstante, el principio de Dale⁶⁷, aunque esencial para la identificación final del sistema nervioso, no se mantiene actualmente, ya que cada vez son más las sustancias que coexisten con el neurotransmisor clásico ACh, NA, DA y 5-HT como aminas primarias, histamina, octopamina, feniletilamina, feniletanolamina y poliaminas como putrescina, espermina y espermidina. También aminoácidos, ácido glutámico y aspártico, glicina, b-alanina, GABA, taurina y prolina. Otras moléculas relativamente pequeñas son sugeridas como neurotransmisores; estas incluyen, Ca^{++} , adenosina, adenín trifosfato (ATP), AMPc, guanidín trifosfato (GTP), GMPc, citidín trifosfato (CTP), estrógeno, testosterona, corticosterona y varias prostaglandinas.

Actualmente el papel de pequeños péptidos como neurotransmisores tiene un desarrollo y tratamiento principal. La sustancia P, un péptido 11-aminoácido, descrita en 1931, sólo recientemente se ha reconocido como un importante neurotransmisor. El tamaño molecular va desde la carnosina y el factor de liberación de tirotropina con 2 y 3 aminoácidos respectivamente hasta la neurotensina y la somatostatina con 13 y 14 aminoácidos, respectivamente. Otros péptidos incluyen las encefalinas y endorfinas, como el opiáceo y otras sustancias con específica actuación endocrina como insulina, angiotensina I y II, polipéptido intestinal vasoactivo, colecistokina, prolactina, vasopresina y oxitocina.

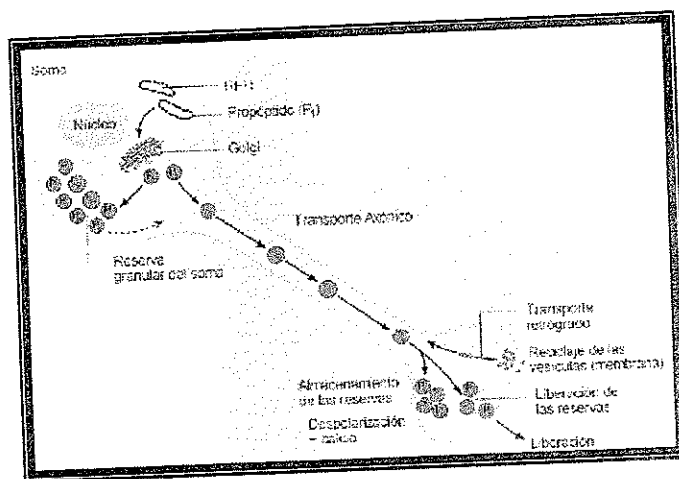


Fig. 19 Modelo de biosíntesis, translocación, procesamiento y liberación de péptidos en una neurona peptidérgica. Tomada de Siegel, G. J. (ed.): "Basic Neurochemistry"

El número de sustancias consideradas neurotransmisores en este momento es, al menos de 50 y está creciendo rápidamente. El gran número de sustancias reconocidas por su actividad neurotransmisora y la diversidad funcional de las mismas hace que hablemos de dos tipos de neurotransmisión⁶⁸:

⁶⁷ Principio de Dale. Un determinado tipo de neurona libera en todas sus terminales el mismo tipo de transmisor, aunque este mismo puede tener diferentes funciones en función de la neurona post - sináptica. Una neurona recibe terminaciones nerviosas de diferentes neuronas. La neurona se caracteriza según el transmisor que libera, no según los que recibe.

⁶⁸ <http://homepage.mac.com/aperezs/iblog/epilepsia/C486879987/E657221431/index.html>

1. El sistema rápido que hace referencia a la acción inmediata y breve de los neurotransmisores clásicos.
 2. El sistema lento que hace referencia a la acción aparentemente de larga duración y la acción moduladora de los neurotransmisores clásicos.
- Una vez que el neurotransmisor ha sido liberado al espacio sináptico, se difunde por el mismo y puede seguir las siguientes rutas:

1. Fijación en los lugares específicos de membrana tanto presináptica como postsináptica, que son los receptores.
2. Dispersión en el espacio sináptico y actuación fuera de la sinapsis como un neuromodulador.
3. Recaptación presináptica del neurotransmisor.
4. Catabolización enzimática del neurotransmisor y por tanto degradación de la estructura.

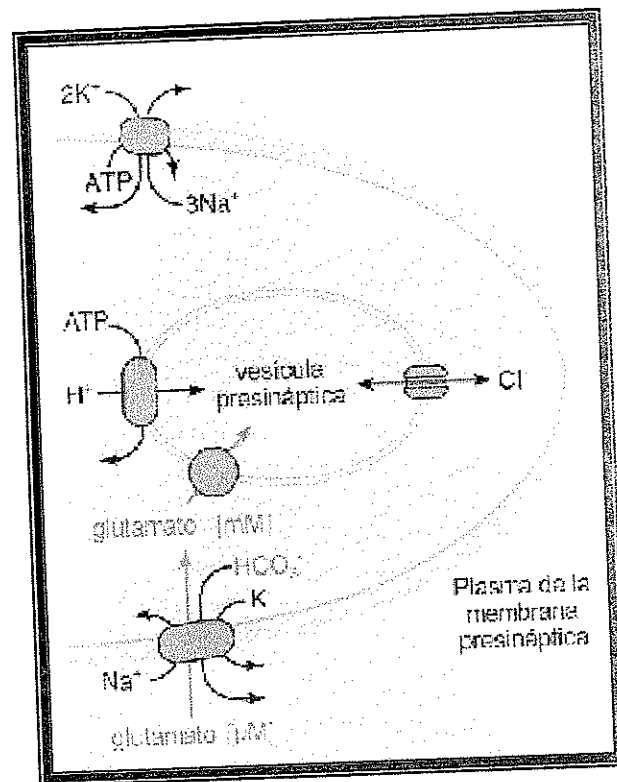


Fig. 20 Recaptación de neurotransmisores. Tomado de Siegel, G. J (ed.): "Basic Neurochemistry"

9.5 TRASTORNOS PSICOPATOLÓGICOS

La sicopatología se ha definido en algunas ocasiones como la rama de la psiquiatría y la psicología que se ocupa del estudio de las manifestaciones psíquicas anormales.

Etimológicamente, proviene del griego, donde "psique" es alma, "pathos" es sufrimiento, y "logos" es saber o conocimiento, por lo que la psicopatología se definiría por "un saber acerca del sufrimiento del alma".

No obstante, una definición más operativa debe recaer, más que en la cuestión del sufrimiento, en la cuestión del comportamiento anormal, teniendo en cuenta que la definición de lo que es normal o anormal se puede guiar por diferentes criterios, por ejemplo, dependerá del criterio de salud y enfermedad que se sustente, lo que refleja una ideología y como tal tienen su utilidad es criticable. Por otro lado, también está el criterio estadístico (lo que se aparta de una media poblacional), el criterio cultural (lo que cierta cultura considera como tal), el criterio clínico (por lo que alguien consulta y pide ayuda siendo, por lo tanto, motivo de preocupación o sufrimiento).

En este sentido vamos a tratar diferentes trastornos psicopatológicos tratando de explicar los diferentes factores (bioquímicos y otros) que los provocan o mantienen, es decir, la descripción clínica. Así como diferentes modos de evaluación de los mismos.

Trastornos del estado de ánimo (TEA)

Según el DSM-IV-TR, la característica principal de los TEA es una alteración de humor. Este manual diagnóstico divide el capítulo de los trastornos afectivos en tres partes:

1. Episodios afectivos. No pueden diagnosticarse como entidades independientes pero sirven como fundamento al diagnóstico de los trastornos.
2. Trastornos del estado de ánimo. Están divididos en trastornos depresivos, trastornos bipolares y dos trastornos basados en la etiología (trastorno del estado de ánimo debido a enfermedad médica y trastorno del estado de ánimo inducido por sustancias).
3. Especificaciones que describen el episodio afectivo más reciente o el curso de los episodios recidivantes.

Además, existen otros modelos sobre los trastornos del estado de ánimo basados en la práctica clínica.

Trastornos afectivos

Depresión

La depresión⁶⁹ se puede describir como el hecho de sentirse triste, melancólico, infeliz, miserable o derrumbado. La mayoría de las personas se sienten de esta manera una que otra vez durante períodos cortos.

⁶⁹ La palabra depresión proviene del latín *deprimere* y significa hundimiento o abatimiento.

La verdadera depresión clínica es un trastorno del estado anímico en el cual los sentimientos de tristeza, pérdida, ira o frustración interfieren con la vida diaria durante un período prolongado.

Consideraciones generales

La depresión generalmente se clasifica en términos de gravedad como leve, moderada o severa. El médico puede determinar el grado de la depresión y de acuerdo con esto se plantea la forma como se debe tratar. Los síntomas de depresión abarcan:

- Dificultad para conciliar el sueño o exceso de sueño
- Cambio dramático en el apetito, a menudo con aumento o pérdida de peso
- Fatiga y falta de energía
- Sentimientos de inutilidad, odio a sí mismo y culpa inapropiada
- Dificultad extrema para concentrarse
- Agitación, inquietud e irritabilidad
- Inactividad y retraimiento de las actividades usuales
- Sentimientos de desesperanza y abandono
- Pensamientos recurrentes de muerte o suicidio

La baja autoestima es común con la depresión, al igual que los arrebatos repentinos de ira y falta de placer en actividades que normalmente hacen feliz a la persona, incluyendo la actividad sexual.

Es posible que los niños deprimidos no tengan los síntomas clásicos de la depresión en los adultos. Se deben vigilar especialmente los cambios en el rendimiento escolar, el sueño y el comportamiento. Si los padres creen que su hijo podría estar deprimido, vale la pena consultarlo con el médico.

Los tipos principales de depresión abarcan:

- Depresión grave: deben presentarse 5 o más síntomas de la lista de arriba, durante al menos dos semanas, aunque esta afección tiende a continuar por al menos 6 meses. (La depresión se clasifica como depresión menor si se presentan menos de 5 de estos síntomas durante al menos dos semanas). En otras palabras, la depresión menor es similar a la depresión mayor o grave, excepto que la primera sólo tiene de 2 a 4 síntomas).
- Distimia: una forma de depresión más leve que dura hasta 2 años.
- Depresión atípica: depresión acompañada de síntomas inusuales, como alucinaciones (por ejemplo, escuchar voces que realmente no están allí) o delirios (pensamientos irracionales).

Otras formas comunes de depresión abarcan:

- Depresión posparto: muchas mujeres se sienten deprimidas después de tener el bebé, pero la verdadera depresión posparto es poco común.
- Trastorno disfórico premenstrual (PMDD, por sus siglas en inglés): síntomas depresivos que ocurren una semana antes de la menstruación y desaparecen después de menstruar.
- Trastorno afectivo estacional (SAD, por sus siglas en inglés): ocurre durante las estaciones de otoño e invierno y desaparece durante la primavera y el verano, probablemente debido a la falta de luz solar.

La depresión también puede ocurrir con manías (conocida como depresión maníaca o trastorno bipolar). En esta afección, los estados de ánimo están en un ciclo entre manía y depresión.

La depresión es más común en las mujeres que en los hombres y es especialmente frecuente durante los años de adolescencia. Los hombres parecen buscar ayuda con relación a sentimientos de depresión con menos frecuencia que las mujeres; por lo tanto, las mujeres pueden simplemente tener más casos documentados de depresión.

Tabla 2. Datos diferenciales entre las cuatro unidades nosológicas⁷⁰ depresivas.

<i>Enfermedad</i>	<i>Etiología</i>	<i>Personalidad</i>	<i>Sintomatología</i>	<i>Evolución</i>
Depresiva				
<i>Depresión endógena</i>	Herencia	Personalidad sintónica / ciclotímica	Acentuada y completa	Multifásica (varias fases) de tipo unipolar (sólo depresión) o bipolar (alternancias entre episodios depresivos e hipertímicos)
<i>Depresión neurótica</i>	Ansiedad o inseguridad neurótica	Personalidad inhibida e hipersensitiva	Ligera o moderada y asociada con rasgos neuróticos	Crónica
<i>Depresión situativa</i>	Situación en la vida	Personalidad obsesiva o límite	Variable	Variable, pero siempre unipolar
<i>Depresión somatógena</i>	Patología médica o sustancia química exógena	Variable	Enmascarada con el proceso somático fundamental	Unifásica

Causas comunes

La depresión a menudo se da en familias, esto posiblemente debido a los genes (hereditaria), comportamiento aprendido o ambos. Incluso si los genes hacen que una

⁷⁰ La **nosología** es la ciencia que —formando parte del cuerpo de conocimientos de la medicina— tiene por objeto describir, explicar, diferenciar y clasificar la amplia variedad de enfermedades y procesos patológicos existentes, entendiendo estos como entidades clínico-semiológicas, generalmente independientes e identificables según criterios idóneos.

persona tenga mayor probabilidad de presentar depresión, un hecho estresante o una vida infeliz generalmente desencadenan el comienzo de un episodio depresivo.

La depresión se puede originar por:

- **Alcoholismo o drogadicción**
- Eventos en la infancia como maltrato o rechazo
- Estrés crónico
- Muerte de un amigo o familiar
- Una desilusión en el hogar, en el trabajo o en la escuela (en los adolescentes, por ejemplo, puede darse por la ruptura de relaciones con el novio o la novia, perder una materia o el divorcio de los padres)
- Medicamentos como tranquilizantes y antihipertensivos
- Enfermedades como hipotiroidismo (baja actividad de la tiroides), cáncer o hepatitis
- Deficiencias nutricionales (como falta de folato y ácidos grasos omega-3)
- Pensamientos demasiado negativos acerca de uno mismo y la vida, culparse a sí mismo y fracaso con las habilidades para resolver problemas sociales
- Un dolor prolongado o tener una enfermedad grave
- Problemas de sueño
- Aislamiento social (común en los ancianos)

La depresión no posee en ninguno de sus aspectos el carácter de una entidad homogénea. La diversidad de sus causas básicas es el fundamento para considerarla como una agrupación de enfermedades, según se ha reiterado en páginas anteriores. Las causas inmediatas o patogénicas, o sea los mecanismos a través de los cuales las causas básicas determinan el estado depresivo, radican en el plano neuroquímico. Estos factores neuroquímicos distan también de atenerse a una fórmula única. Sobre esta base distinguimos varios subtipos neuroquímicos, como se verá a continuación.

El denominador común de todos los subtipos neuroquímicos radica en la hiponoradrenergia (funcionamiento insuficiente del sistema noradrenérgico). Puede darse hoy por confirmado que cualquier agente estimulante del sistema cerebral noradrenérgico, a través de cualquiera de sus puntos clave (aumento de síntesis de la noradrenalina, inhibición de su degradación, incremento de la sensibilidad o de la densidad de los receptores noradrenérgicos postsinápticos, prolongación del contacto de la noradrenalina con estos receptores), desarrolla una acción antidepresiva, y que toda sustancia inhibidora de la función noradrenérgica hace descender el tono vital y puede producir una depresión por sí misma o con el concurso del desequilibrio de otros sistemas monoaminérgicos, toda vez que el conjunto de estos sistemas funciona a tenor de una interacción recíproca.

La distinción de distintos subgrupos neuroquímicos de depresivos es una tarea que toma una doble base: una base directa, constituida por el estado de los marcadores biológicos y los índices monoaminérgicos y por la modalidad de los psicofármacos antidepresivos más eficaces, y una base indirecta, a tenor de la sintomatología, toda vez que existe cierta

correspondencia entre el perfil neuroquímico y la forma psicopatológica. La tipificación de la depresión en el orden neuroquímico es, por tanto, en realidad una tipificación analítica-sintomatológica-psicofarmacológica.

La depresión hipercolinérgica, definida, como indica su denominación, por la hiperactividad cerebral del sistema colinérgico, constituye la representación genuina de la típica depresión endógena en el plano neuroquímico. De aquí se infieren sus rasgos clínicos: cuadro tetradimensional intenso, con positividad en los marcadores biológicos de depresión más específicos: el acortamiento de la latencia del sueño paradójico, descrito al tratar de los trastornos del sueño, y el resultado no supresor en el test de la dexametasona o test Dexa, test que consiste en administrar una pequeña dosis de dexametasona por vía oral para comprobar si suprime o no la elevación de la tasa plasmática de cortisol, y la respuesta selectiva favorable a la terapia con los clásicos fármacos antidepresivos tricíclicos o tetracíclicos, los únicos dotados de acción anticolinérgica.

La depresión hiponoradrenérgica, definida por la actividad insuficiente del sistema noradrenérgico en el cerebro, se distingue de los demás subtipos porque la hiponoradrenergia no se acompaña aquí de otra anomalía neuroclínica ostensible. Queda incluido en este lugar un amplio sector de las depresiones situativas. Sus manifestaciones en la clínica se extienden por una gama de cuadros diversos. Su índice biológico propio es el descenso en la orina y en el líquido cefalorraquídeo de la tasa del 3-metoxi-4-hidroxi-fenilglicol (MHPG), sustancia producida por la desintegración de la noradrenalina, o sea que es un catabolito suyo, y un descenso plasmático del dihidroxi-feniletilglicol, producto precursor del anterior.

Ambas alteraciones no acompañadas por datos anómalos de los catabolitos de otros neurotransmisores. En el plano terapéutico se distingue la depresión hiponoradrenérgica por una espectacular mejoría transitoria con las anfetaminas y una favorable respuesta a los estimulantes noradrenérgicos: la imipramina, la desipramina y la maprotilina entre los productos clásicos, y la mirtazapina, la venlafaxina y la reboxetina entre los recientes.

La depresión hipodopaminérgica, cuya anomalía neuroquímica definidora consiste en una actividad insuficiente del sistema dopaminérgico. Este subgrupo neuroquímico se halla condicionado sobre todo por las causas inmersas en la patología médica, a cuya cabeza se encuentra la enfermedad de Parkinson, como el modelo más demostrativo de hipodopaminergia. El déficit de la transmisión dopaminérgica toma en el Parkinson una extensión doble: afecta a la vez a las vías nigroestriadas, responsables de la sintomatología neurológica, ya la vía mesolímbica, en cuyo lugar se genera la depresión. Se expresa con preferencia por una sintomatología anérgica, de intensidad muy variable, entre el grado ligero y el bloqueo psicomotor.

Sus indicadores biológicos más válidos son la hiperprolactinemia⁷¹ y la tasa baja de ácido homovanílico (HVA), el principal catabolito de la dopamina, en el líquido cefalorraquídeo.

⁷¹ La hiperprolactinemia es un trastorno que se caracteriza por un aumento en los niveles normales de prolactina (PRL).

Es conveniente recordar aquí que existe una correlación positiva entre el nivel humoral de HVA y la actividad psicomotora. La depresión hipodopaminérgica suele mejorar con la administración de un agonista dopaminérgico, tal como la bromocriptina, y sobre todo con los antidepresivos que poseen una cierta acción estimuladora sobre el sistema dopaminérgico, como el bupropion, la nomifensina y el amineptino.

La depresión hiperdopaminérgica, cuyo desequilibrio básico integrado por la concomitancia del exceso de dopamina y la hiponoradrenergia, se debe a la disminución de la enzima dopamínbetahidroxilasa, la enzima responsable de la transformación de la dopamina en noradrenalina.

Entre la depresión hiposerotoninérgica y la hiperserotoninérgica se producen varios cruces sintomatológicos, a causa de que los receptores 5-HT₂ que son los receptores de la serotonina subtipo II (la serotonina o hidroxitriptamina se señala con las siglas 5-HT), se apartan del influjo sedativo habitual ejercido por la serotonina en el sistema nervioso, al producir un incremento de la ansiedad, la inquietud psicomotora y la impulsividad, por lo que síntomas de esta clase pueden deberse a la hiposerotoninergia o a la actividad exagerada de los receptores 5-HT₂, y análogamente ocurriría con los síntomas inversos (hipoactividad con somnolencia), que podrían estar generados por la hiperserotoninergia global o por el déficit funcional de los receptores 5-HT₂.

La propia sustancia de la serotonina es en sí un tanto problemática, sobre todo en sus relaciones con la depresión, porque si bien ha ganado un merecido crédito como agente antidepresivo, su estructura química es muy semejante a la de la melatonina, que es una hormona de preferente acción depresógena aunque su tasa se halla disminuida en un amplio sector de enfermos depresivos.

La depresión hiposerotoninérgica, cuyo déficit funcional del sistema serotonina puede ser atribuido al elevado nivel de cortisol, originado por el estrés. Sus síntomas se desvían bastante del cuadro depresivo común, en forma de hiperactividad con descontrol: elevada impulsividad, ansiedad, comportamientos de agresividad y actos suicidas, sintomatología originada por el fallo de la acción sedativa ejercida habitualmente por el sistema serotoninérgico sobre la alta actividad corticocerebral. Puede acompañarse de una regulación funcional de los receptores 5-HT₂ dominada por la tendencia al incremento. La tasa de triptófano, producto precursor de la serotonina, en el plasma y la del ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA), el principal catabolito de la serotonina, en el líquido cefalorraquídeo y la orina, se mantienen por debajo del límite normal en este subgrupo de depresivos.

Últimamente se ha detectado que los tratamientos farmacológicos contra la hipercolesterolemia⁷² inducen con cierta frecuencia la presentación de un estado depresivo, en cuya sintomatología son ostensibles la falta de control de los impulsos y las tendencias suicidas, lo cual no ocurre en cambio con el tratamiento higiénico-alimentario del mismo

⁷² Hipercolesterolemia: nivel alto de colesterol.

trastorno. Uno de los mecanismos explicativos propuestos para entender la relación causal entre un nivel bajo de colesterol y la aparición de un estado depresivo, es que la reducción del colesterol genera un descenso del número de los receptores de serotonina en el sistema nervioso.

La depresión hiperserotoninérgica muestra una gran afinidad para expresarse por el cuadro de la depresión estacional, cuyo núcleo sintomático está formado por la hipersomnia y la hiperfagia⁷³. Los indicadores biológicos de la depresión hiperserotoninérgica más fiables son el exceso de las tasas de triptófano, serotonina y ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA).

En cuanto a los fármacos más eficaces, es curioso que los que ofrecen los mejores resultados sean los activadores noradrenérgicos y los inhibidores selectivos y globales de la recaptación de serotonina (de la serie de la fluoxetina), mientras que los declarados como antiserotoninérgicos, como la mianserina, y los que actúan regulando este sistema al estar dotados por una doble acción contrapuesta, por una parte inhibir la recaptación de la serotonina y por otra disminuir la sensibilidad de los receptores postsinápticos, como la amitriptilina y la nortriptilina, suelen incluso empeorar el cuadro clínico, sobre todo la inactividad y la hipersomnia.

Neurobiología de la depresión⁷⁴

El modelo neurobiológico en el que durante muchos años se han basado la etiología, y por lo tanto el tratamiento de la depresión, comprendía básicamente alteraciones en el funcionamiento de los neurotransmisores, o en los receptores de los mismos. (Ver Anexo 9).

Sin embargo, investigaciones recientes han transformado el escenario de la patofisiología de la depresión, implicándose distintos niveles y sistemas, tanto nerviosos como endocrinos e inmunes, e incluso celulares, moleculares y genéticas. Desde esta nueva perspectiva se pueden entender mejor los síntomas de la depresión y muchas de sus alteraciones neurobiológicas.

Pretendemos integrar de una manera global los distintos mecanismos biológicos que se han relacionado con la etiología de la depresión, para permitir un nuevo abordaje conceptual de los trastornos depresivos y abrir nuevas posibilidades terapéuticas en el futuro.

Para comprender de forma adecuada la fisiopatología de los trastornos del humor y no conformarnos con las interpretaciones reduccionistas previas, se debe tener una visión global que abarque los distintos niveles fisiopatológicos de la enfermedad.

⁷³ **Hiperfagia** Desarreglo del apetito que consiste en comer excesivamente.

⁷⁴ <http://www.cfnavarra.es/salud/anales/textos/vol25/sup3/suple4a.html>

Tabla 3. Hallazgos neuroanatómicos de los trastornos del humor.

AREA CEREBRAL	HALLAZGOS NEUROANATOMICOS
CÓRTEX PREFRONTAL	
SUBGENUAL	Disminución del número y la densidad de las células gliales en la DM y el TB. Ongür y col (1998) ¹⁰⁹
PREGENUAL	Disminución de la densidad de las neuronas no piramidales en lámina II. Neuronas piramidales aumentadas de tamaño en lámina II. No alteraciones en la glia. Benes y col (2001) ¹¹⁰
SUPRAGENUAL	En DM disminución de la densidad de la glia y reducción del tamaño de las neuronas. No cambios en la densidad de las neuronas. No alteraciones en el TB. Cotter y col (2001) ¹¹²
DORSOLATERAL/ORBITAL	Disminución de la densidad de la glia y reducción del tamaño de las neuronas. Rajkowska y col en DM (1999) ¹¹¹ y en TB (2001) ¹¹⁴ Disminución del número de astrocitos en los DM menores de 45 años. Miguel-Hidalgo y col (2000) ¹¹²
HIPOCAMPO	Disminución de la densidad de la arborización y de las espinas de las dendritas apicales. Rosoklija y col (2000) ¹¹³ No diferencias significativas entre los dos grupos. Lucassen y col (2001) ¹¹⁵ No alteraciones en las proteínas de la sinapsis. Müller y col (2001) ¹¹⁶
HIPOTALAMO	Aumento del número de neuronas en el núcleo paraventricular. Zhou y col (2001) ¹¹⁴
LOCUS COERULEUS Y NÚCLEOS DEL RAJE	No se han encontrado alteraciones consistentes. Baumann y col (1999) ¹¹⁵
SUSTANCIA BLANCA SUBCORTICAL	No existen estudios consistentes

DM: Depresión mayor. TB: Trastorno Bipolar

Tomado de: <http://www.cfnavarra.es/salud/anales/textos/vol25/sup3/suple4a.html>

Los niveles implicados van desde las alteraciones moleculares, pasando por la desregulación de la neurotransmisión neuroendocrinológica y neuroinmune, hasta las manifestaciones afectivas, cognitivas y conductuales de la enfermedad. Estos diferentes niveles neurofisiológicos interactúan y conforman un complejo sistema que permitiría explicar de una forma integral la fisiopatología de los Trastornos Afectivos.

Se cree que alteraciones en la expresión génica, todavía sin identificar, intervienen en la neurobiología molecular de los trastornos afectivos. A este nivel sí se están empezando a describir alteraciones en el funcionamiento de algunas proteínas, que determinan los mecanismos celulares y que producen alteraciones en el neurotrofismo y la neuroplasticidad de determinadas poblaciones celulares, tanto neuronales como gliales. Con las nuevas técnicas de neuroimagen se han localizado algunas de estas poblaciones, postulándose que la alteración de determinados circuitos neuronales podría causar la sintomatología de los trastornos afectivos.

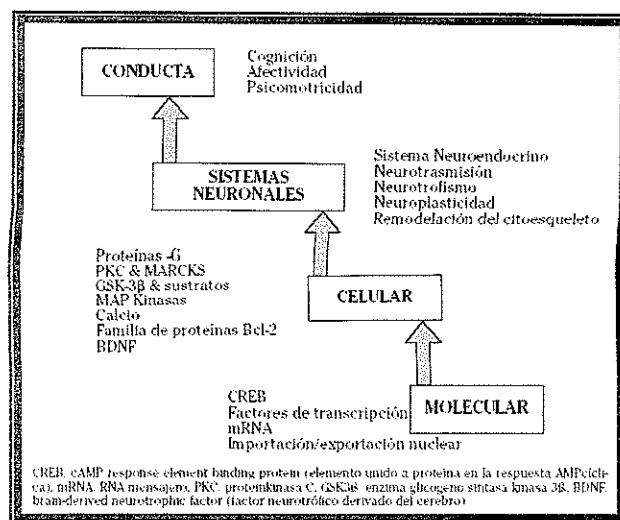


Fig. 21 Uno de los modelos fisiopatológicos de los trastornos afectivos.

Relaciones morfofuncionales de la sintomatología afectiva

Los síntomas de la enfermedad depresiva son la última expresión de las alteraciones que se producen en los distintos niveles fisiopatológicos causantes de la depresión. Expresan la alteración de varias funciones psicológicas como, la afectividad (tristeza), la cognición (desesperanza), la psicomotricidad (inhibición) y la conducta (hipoactividad). Durante años, neurólogos, psiquiatras y neuropsicólogos se han dedicado a buscar cuáles eran los sustratos neuroanatómicos de las funciones psicológicas y dónde se localizaban las áreas y los centros que intervenían en la elaboración de las funciones psicológicas del hombre.

Tanto las descripciones de casos de pacientes con lesiones cerebrales en áreas específicas presentes en la literatura médica desde inicios del siglo XX, como las nuevas técnicas de neuroimagen, que permiten visualizar la activación de determinadas áreas cerebrales cuando al sujeto se le somete a tareas o estímulos estipulados, han aportado gran información sobre este tema.

En la figura 22 se enumeran algunas de las áreas involucradas en la afectividad humana. Entre ellas, las relacionadas con los trastornos depresivos son el córtex prefrontal, el núcleo estriado, la amígdala y el hipotálamo. Se cree que el neocórtex y el hipocampo están involucrados en los aspectos cognitivos de la depresión, es decir, en las ideas o sentimientos de culpa, de falta de autoestima, de desesperanza y autolíticas, y en las alteraciones de memoria. Lo cual se relaciona con el aumento significativo del riesgo de depresiones en pacientes con antecedentes de lesiones tumorales o vasculares a nivel del lóbulo frontal.

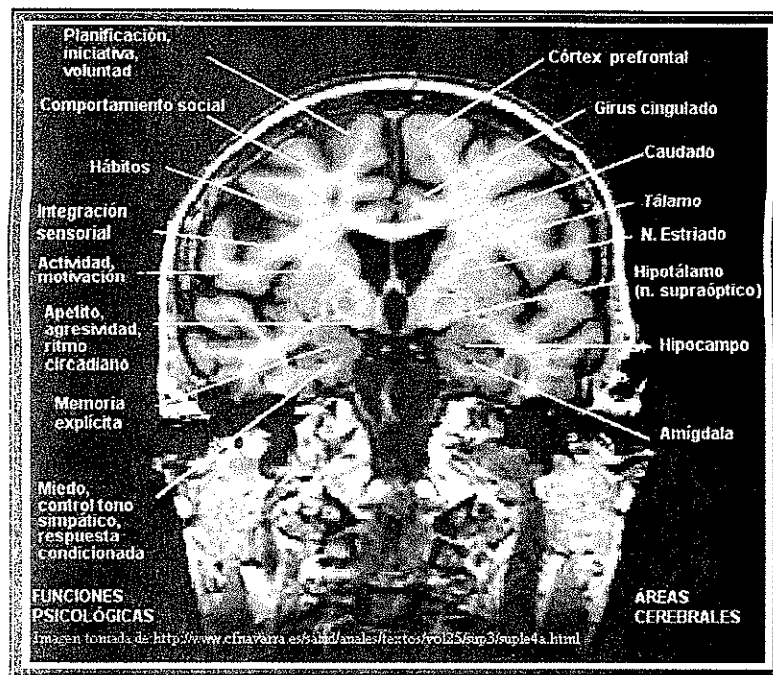


Fig. 22 Neuroanatomía de la afectividad.

Trastornos Bipolares

Definición

El trastorno bipolar⁷⁵ se caracteriza por períodos de excitabilidad (manía) que alternan con períodos de depresión. Dichas "fluctuaciones en el estado de ánimo" entre manía y depresión pueden ser muy abruptas.

Causas, incidencia y factores de riesgo

El trastorno bipolar resulta de alteraciones en las áreas del cerebro que regulan el estado de ánimo. Durante los períodos de manía, una persona puede ser demasiado impulsiva y energética, con un sentido exagerado de autoestima; mientras que la fase depresiva trae consigo sentimientos abrumadores de ansiedad, baja autoestima y pensamientos suicidas.

Hay dos tipos principales de trastorno bipolar: las personas con el trastorno bipolar I han tenido al menos un episodio completo de manía con períodos de depresión mayor. (En el pasado, el trastorno bipolar I se denominaba depresión maníaca).

Las personas con trastorno bipolar II rara vez experimentan un episodio maníaco completo y en su lugar presentan períodos de hipomanía (niveles elevados de energía e impulsividad).

⁷⁵ Kaplan and Sadock's Synopsis of Psychiatry, 9^o edition. Lippincott Williams & Wilkins Press, 2003.

que no son tan extremos como los síntomas de la manía). Dichos períodos hipomaniacos alternan con episodios de depresión mayor.

Una forma leve de trastorno bipolar llamado ciclotimia implica períodos de hipomanía y depresión leve, con menos fluctuaciones en el estado de ánimo. Es posible que las personas con trastorno bipolar II o ciclotimia sean diagnosticadas erróneamente como pacientes que padecen únicamente depresión.

El trastorno bipolar afecta por igual a hombres y mujeres y generalmente aparece entre los 15 y 25 años. La causa se desconoce, pero se presenta con mayor frecuencia en parientes de personas que padecen dicho trastorno.

Síntomas

La fase maníaca puede durar de días a meses e incluye los siguientes síntomas:

- Elevación del estado de ánimo
- Pensamientos apresurados
- Hiperactividad
- Incremento de la energía
- Falta de autocontrol
- Autoestima elevada (delirios de grandeza, creencias falsas en habilidades especiales)
- Compromiso exagerado en las actividades
- Comportamientos precipitados
- Deterioro del juicio
- Tendencia a distraerse fácilmente
- Poca necesidad de sueño
- Se irrita o agita fácilmente
- Control deficiente del temperamento

Estos síntomas de manía se observan con el trastorno bipolar I. En las personas con trastorno bipolar II, los episodios hipomaniacos implican síntomas similares que son menos intensos.

Existe un alto riesgo de suicidio con el trastorno bipolar y en cualquiera de las dos fases el paciente puede abusar del alcohol u otras sustancias, lo cual puede empeorar los síntomas. Algunas veces, se presenta una superposición entre las dos fases. Los síntomas maníacos y depresivos se pueden presentar simultáneamente o en una sucesión rápida conocida como estado mixto.

El trastorno bipolar a menudo se trata con medicamentos estabilizadores del estado de ánimo, como el ácido valproico, el litio y la carbamazepina. Dichos medicamentos son

tivos para el tratamiento tanto de la fase maníaca como de la fase depresiva, al igual para prevenir síntomas futuros.

Los medicamentos antidepresivos pueden servir durante la fase depresiva si se usan con un estabilizador del estado de ánimo. Estos estabilizadores del estado de ánimo son muy importantes en las personas con trastorno bipolar: sin ellos, los antidepresivos pueden desencadenar un estado de manía en las personas que padecen dicho trastorno. (Se debe tener en cuenta que las personas con trastorno bipolar II pueden ser diagnosticadas únicamente con depresión únicamente debido a que no experimentan una manía completa si estos pacientes toman antidepresivos sin estabilizadores del estado de ánimo, se puede desencadenar un episodio de manía).

Los medicamentos anti-psicóticos pueden ayudar a la persona que ha perdido contacto con la realidad y los medicamentos anti-ansiolíticos, como las benzodiazepinas, también pueden ser útiles. Es posible que el paciente deba permanecer en una unidad hospitalaria hasta que haya estabilizado su estado de ánimo y los síntomas estén bajo control.

Tener suficientes horas de sueño ayuda a mantener un estado de ánimo estable en algunos pacientes. Asimismo, la psicoterapia puede ser una opción útil durante la fase depresiva y el hecho de vincularse a un grupo de ayuda puede ser de particular utilidad para los pacientes con trastorno bipolar.

Expectativas (pronóstico)

Los medicamentos estabilizadores del estado de ánimo pueden ayudar a controlar los síntomas del trastorno bipolar. Sin embargo, los pacientes a menudo necesitan ayuda y apoyo para tomarlos apropiadamente y para asegurarse que cualquier episodio maníaco-depresivo se trate tan pronto como sea posible.

Algunas personas suspenden el medicamento tan pronto se sienten mejor o porque quieren experimentar la productividad y creatividad asociada con la manía. Aunque estos estados maníacos iniciales pueden hacer sentir bien, la interrupción de los medicamentos puede tener consecuencias muy negativas.

El suicidio es un riesgo real tanto durante el estado maníaco como durante la depresión, por lo que los pensamientos, ideas y gestos suicidas en personas con trastorno bipolar afectivo requieren atención de emergencia inmediata.

Los Trastornos Bipolares se clasifican en:

- Trastorno Bipolar I (o maníaco-depresivo) presencia de al menos un episodio de manía Maníacos y Episodios Depresivos Mayores
- Trastorno Bipolar II presencia de uno o más episodios de manía Maníacos y Episodios Depresivos Mayores

- Trastorno Ciclotímico: presencia, durante al menos 2 años, de períodos de síntomas hipomaníacos y de períodos de síntomas depresivos

Episodio Maníaco o Manía

Se caracteriza por la presencia de un período diferenciado de un estado de ánimo anormal y persistentemente elevado, expansivo o irritable, que dura al menos una semana (o cualquier duración si es necesaria una hospitalización).

Durante el período de alteración del estado de ánimo han persistido 3 (o más) de los siguientes síntomas (4 si el estado de ánimo es sólo irritable), y ha habido en un grado significativo:

- Autoestima exagerada o grandiosidad (por ej. la persona siente que "todo lo puede").
- Disminución de la necesidad de dormir (por ej. la persona se siente descansada tras sólo 3 horas de sueño).
- Fuga de ideas ("se olvida de lo que estaba hablando") o experiencia subjetiva que el pensamiento está acelerado.
- Distractibilidad (por ej. la atención se desvía demasiado fácilmente hacia estímulos externos banales o irrelevantes).
- Aumento de la actividad intencionada (ya sea socialmente, en el trabajo, estudios o sexualmente) o agitación psicomotora.
- Implicación excesiva en actividades placenteras que tienen un alto potencial para producir consecuencias graves (por ej. compras irrefrenables, indiscreciones sexuales o inversiones económicas alocadas).

La alteración del estado de ánimo es suficientemente grave como para provocar deterioro laboral o de las actividades sociales habituales o de las relaciones con los demás, o como para necesitar hospitalización con el fin de prevenir daños a sí mismo o a terceros, o hay conjuntamente síntomas sicóticos.

Los síntomas no son debidos a los efectos directos de una sustancia (por ej. cocaína, anfetaminas, ciertos antidepresivos) o a una enfermedad médica (por ej. hipertiroidismo).

Episodio Hipomaníaco o Hipomanía

Los síntomas son similares a los de la Manía (Episodio Maníaco) difiriendo en el grado de severidad y duración del episodio. Siendo en la Hipomanía más leves y no lo suficientemente graves como para provocar un deterioro laboral o social importante o como para necesitar hospitalización, ni hay síntomas sicóticos acompañantes. Con respecto a la duración del episodio esta debe ser de por lo menos 4 días (y no 7 días como en la Manía).

Tratamiento

Las Etapas de Tratamiento

La fase aguda del tratamiento: El tratamiento está dirigido a terminar con el presente episodio maníaco, hipomaníaco, depresivo, o mixto.

El tratamiento preventivo: El medicamento es continuado a largo plazo para evitar futuros episodios.

Los Componentes del Tratamiento

La medicación: Prescrita para casi todos los pacientes durante las fases agudas y en forma preventiva para evitar recaídas (psicoprofilaxis).

La educación: Cruciales en la ayuda a los pacientes y familiares para aprender como manejar mejor el disturbo bipolar y prevenir sus complicaciones.

La psicoterapia: Individual, Grupal y Familiar. No debería ser utilizada a solas, sino más bien debería estar combinada con medicación (excepto en situaciones especiales tales como el embarazo).⁷⁶

El tratamiento de esta enfermedad es un reto y los pacientes, amigos y familiares deben ser conscientes de los riesgos que supone descuidar el tratamiento de este trastorno.

9.6 LOS PSICOFÁRMACOS

Se medican en casos muy simples como el insomnio o la ansiedad y hasta en casos de gravedad extrema como los delirios en la psicosis.

Los psicofármacos trabajan, como parte de la farmacología general, con sustancias químicas experimentadas sólo en animales y que atienden a la supresión de síntomas.

Los psicofármacos son los remedios vinculados con las enfermedades psíquicas. Se medican en casos muy simples como el insomnio o la ansiedad, hasta en casos de gravedad extrema como los delirios en la psicosis. Estos medicamentos actúan directamente sobre el Sistema Nervioso Central, intentando la disminución del síntoma ocasionado. Sin embargo es de destacar que, en esos casos, una dosis, es una administración a ciegas, porque a cada dosis determinada, la respuesta es absolutamente individual. Por tal motivo la administración debe realizarse, bajo estricto control del médico.⁷⁷

⁷⁶ Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4° edition (DSM-IV TR), American Psychiatric Association. American Psychiatric Press, 2000.

⁷⁷ <http://tabloide.eurofull.com/shop/detallenot.asp?notid=741>

Los Psicotrópicos

Una sustancia **psicotrópica** o **psicotropo** (del griego *psyche*, "mente" y *tropein*, "tornar") es un agente químico que actúa sobre el sistema nervioso central, lo cual trae como consecuencia cambios temporales en la percepción, ánimo, estado de conciencia y comportamiento.

Las diferentes culturas a lo largo de la historia han utilizado sustancias psicotrópicas, con el propósito de alterar deliberadamente el estado de la mente. En la actualidad, muchos psicotrópicos son utilizados en medicina para el tratamiento de condiciones neurológicas o psiquiátricas (psicofármacos). El desvío de estas sustancias para empleos recreativos es un fenómeno frecuente. Los fármacos cuya acción terapéutica afecta principalmente otro sistema o aparato y que sólo presentan efectos psicoactivos secundarios (como los antihistamínicos, betabloqueantes y algunas hormonas) no se consideran psicotropos. En ocasiones, se llama a los psicotrópicos psicoactivos o psicoactivantes, a pesar de que no todos promueven la activación del sistema nervioso. Una acepción más restringida del término psicotrópico refiere, en particular, a aquellas sustancias medicinales incluidas en el Convenio sobre sustancias psicotrópicas⁷⁸.

Los psicotrópicos ejercen su acción modificando ciertos procesos bioquímicos o fisiológicos cerebrales. Los mensajes entre las distintas células nerviosas (neuronas) se transmiten a través de estímulos eléctricos o químicos. Las neuronas no entran en contacto directo entre sí; en las sinapsis el mensaje se transmite por medio de neurotransmisores. La mayoría de los psicotrópicos actúan alterando el proceso de neurotransmisión, estimulando o inhibiendo la actividad.

Otros, como las sales de litio, actúan modificando la permeabilidad de la membrana neuronal y se emplean en el tratamiento de la psicosis maníaco-depresiva permitiendo reducir las crisis que afectan a estos enfermos. Siguiendo el criterio de la acción que ejercen sobre el sistema nervioso central, las sustancias psicoactivas se suelen clasificar en depresoras, estimulantes o visionarias.

Sin lugar a dudas el litio es el psicoactivo más sencillo que existe en psiquiatría y constituye un hito en el tratamiento de la psicosis maniaco-depresiva. Inicialmente el litio era muy usado para tratar el insomnio, síndromes musculares provocados por tensión, migrañas, ansiedad, angustia, disminución de las facultades intelectuales, agitación, melancolía, fobias y obsesiones.

Hacia 1860 se introdujo su uso para el tratamiento de las depresiones recurrentes. Posteriormente, su uso generalizado en bajas dosis en múltiples remedios y aguas minerales, y su uso como sustituto de la sal, condujeron a la aparición de intoxicaciones (hacia los años 1940) que desembocaron en la interrupción del mismo. Pero fue de la mano

⁷⁸ http://www.unodc.org/pdf/convention_1971_es.pdf

de John Cade⁷⁹ que el litio se introdujo en la psiquiatría moderna, cuando observó sus efectos tranquilizadores en animales y posteriormente lo administró a 10 pacientes maníacos reportando una clara mejoría. Luego, su uso se generalizó en Australia y Europa, habiéndose demorado su aprobación en Estados Unidos hasta 1970 por los casos de envenenamiento reportados treinta años antes.

También se usa para prevenir las migrañas, pero no alivia el dolor de cabeza que ya ha comenzado. El ácido valproico pertenece a una clase de medicamentos llamados anticonvulsivos. Funciona al incrementar la cantidad de ciertas sustancias naturales en el cerebro.⁸⁰

Actualmente los psiquiatras que no optan por el ácido valproico, prescriben el litio como un tratamiento fundamental tanto en la manía aguda como en la prevención de las recurrencias en cuadros clínicos de trastorno bipolar, también conocido como psicosis maniaco-depresiva y en casos de ciclotimia que es un trastorno bipolar menos grave y generalmente circunstancial.⁸¹

El ácido valproico se usa solo o en combinación con otros medicamentos, en el tratamiento de ciertos tipos de crisis convulsivas. El ácido valproico también se usa para tratar las manías (episodios de estado de ánimo frenético o anormalmente excitado) en personas con trastorno bipolar (trastorno maníaco depresivo; una enfermedad que causa episodios de depresión, manías y otros estados de ánimo anormales).

⁷⁹ http://www.ome-aen.org/NORTE/26/NORTE_26_120_82-88.pdf

⁸⁰ <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/druginfo/medmaster/a682412-es.html>

⁸¹ <http://www.mind-surf.net/drogas/litio.htm>

Tabla. 4 Espectro de acción de los psicotropos.⁸²

ANTIPSIKÓTICOS									
<i>Tranquilizantes Mayores</i>									
<i>Antipsikóticos atípicos</i>					<i>Antipsikóticos típicos</i>				
ESTIMULANTES			Quetiapina Olanzapina		Haloperidol Clorpromazina		DEPRESORES		
<i>Estimulantes Psicomotores</i>			<i>Aminocetonas</i>		<i>SSRIs</i>		<i>Tranquilizantes Menores</i>		
Amfetaminas Metilfenidato Cocaina			Khat Bupropión Dietilpropión		Paroxetina Fluoxetina Sertralina		Lorazepam Diazepam Alprazolam Flumitrazepam		
<i>Otras Aminas simpaticomiméticas</i>					<i>Colinérgicos</i>		<i>Otros Sedantes Hipnóticos</i>		
Efedrina Pseudoefedrina					Nicotina Betel Muscarina		Alcohol Éter Hidrato de Cloral Barbitúricos GHB Cloroformo Metacualona		
<i>Metilxantinas</i>			<i>Psikedélicos</i>		Cannabis		<i>Disociativos</i>		<i>Analgésicos Narcóticos</i>
Cafeína Teobromina Teofilina			MDMA Mescalina DOM LSD Psilocibina				Ketamina PCP Dextrometorfano		Opio Codeína Morfina Heroína Fentanilo
			DMT		Ibogaina		Óxido nítroso Salvinorina		
							<i>Anticolinérgicos</i>		
							Dimenhidrinato Difenhidramina Atropina Escopolamina		

ALUCINÓGENOS

La mayoría de los psicofármacos están mal indicados

⁸² <http://www.pnsd.msc.es/Categoria2/legisla/pdf/il3.pdf>

El 55% de los pacientes que son tratados con antidepresivos sufre problemas sexuales, pero sólo entre el 2 y el 7% consulta al respecto. Los ansiolíticos de alta potencia son los más requeridos.

De la mano de la sociedad de consumo y de un estilo de vida cada vez más acelerado, cada año crecen las ventas de antidepresivos, ansiolíticos y tranquilizantes.⁸³

El problema es que la mayoría de estos fármacos están mal indicados o se venden directamente sin receta. De esta manera, lejos de solucionar los problemas, terminan generando otros problemas, derivados de sus efectos secundarios: dependencia, mayor ansiedad, además de otros trastornos orgánicos, tales como disfunciones sexuales.

Entre los medicamentos más utilizados están los antidepresivos, que se indican para un amplio espectro de trastornos. Además de las distimias (estados de ánimo bajos) y la depresión propiamente dicha, se usan para el tratamiento de trastornos de ansiedad generalizada (TAG), trastorno obsesivo compulsivo (TOC), bipolaridad (o desorden maníaco depresivo), fobias sexuales y sociales, ataques de pánico, trastornos de la personalidad, bulimia y otros cuadros psiquiátricos. Muchos de ellos provocan alteraciones del sueño, náuseas o diarrea.

Los ansiolíticos de alta potencia y rápida acción figuran entre los psicofármacos de mayor demandada. “La cultura cada vez más deshumanizada lleva a las personas a consumir sustancias que les ofrezcan la ilusión de ir más allá de sus límites. De este modo, durante el día consumen estimulantes y de noche necesitan sedantes para poder dormir”, dice el psiquiatra *Eduardo Kalina*, profesor titular del Posgrado de Adicciones de la Universidad del Salvador. “Sin embargo, estos fármacos no son inofensivos, sino que generan dependencia y lleva tiempo poder retirarlos, y a esto se suma el hecho de que, buscando un mayor efecto de la medicación, la gente empieza a tomar las pastillas combinadas con alcohol, lo que provoca un círculo vicioso de mayor consumo y dependencia”.

Las benzodiazepinas disminuyen los reflejos y modifican el ciclo de sueño. Muchos medicamentos psiquiátricos provocan acostumbramiento, lo que a la larga genera adicción. El alcohol potencia el efecto de los psicofármacos y provoca pérdida de reflejos y predisposición a sufrir accidentes.

Con el aumento del consumo crecen también los efectos adversos de esas medicaciones. Particularmente en las mujeres, a las que se diagnostica casi el doble de depresiones y ataques de pánico y, por lo tanto, consumen dos veces más tranquilizantes y antidepresivos que los hombres.

El uso de antidepresivos y otros medicamentos psiquiátricos como ansiolíticos, antipsicóticos y antiepilepticos puede generar o potenciar algunas disfunciones sexuales, y

⁸³ http://www.medicalsex.com.ar/index.php?option=com_content&task=view&id=101&Itemid=40

es una causa frecuente del abandono de los tratamientos, advierte por su parte el psiquiatra y sexólogo *Adrián Sapetti*⁸⁴.

Aunque sólo entre un 2 y un 7% de los pacientes tratados con antidepresivos refieren que sufren inconvenientes sexuales, el hecho es que, cuando los médicos indagan, descubren que esto ocurre en el 55% de los casos.

“Los pacientes no siempre comentan al profesional la aparición de estas disfunciones ni la suspensión de la medicación debido a los inconvenientes sexuales; y el resultado es que se agrava el cuadro psiquiátrico”, dice el especialista.

Antes de recetar una medicación, los psiquiatras deberían indagar sobre la vida sexual de los pacientes, y en base a estos datos seleccionar el mejor tratamiento para cada uno. A veces, los profesionales están tan urgidos por sacar a un paciente de la depresión que no toman en cuenta un factor importantísimo para la salud física y emocional, como es tener una sexualidad satisfactoria.

Actualmente existen nuevas estrategias en el uso de los psicofármacos que apuntan a conseguir que el medicamento funcione con la mínima dosis posible, disminuyéndola paulatinamente sin perder eficacia. Algunos profesionales, incluso, son partidarios de implementar “descansos” en el tratamiento, aunque esto no es posible con aquellos fármacos que pueden provocar una exacerbación de los síntomas como efecto rebote.

También es obligación de los profesionales ofrecer a sus pacientes otras opciones terapéuticas para contrarrestar los efectos de la medicación.

La recomendación general es no tomar ningún medicamento sin la expresa indicación de un profesional. En la mayoría de los casos, la efectividad de los psicofármacos sólo sirve como complemento de una buena terapia y de la ayuda profesional.⁸⁵

9.7 USO CLÍNICO DE LA TDCS EN TRASTORNOS NEUROPSIQUIÁTRICOS

El uso clínico en trastornos neuropsiquiátricos ha presentado un rápido crecimiento el cual se ha visto reflejado en un mayor conocimiento de sus mecanismos neurobiológicos, lo cual a su vez ha llevado a su aplicación en áreas diferentes a las inicialmente propuestas. Ha mostrado ser biológicamente activa y tener la capacidad de modular e influenciar la excitabilidad de la corteza cerebral, gracias a esta capacidad es una herramienta útil, no sólo en la investigación y diagnóstico, sino también en el tratamiento de diferentes trastornos neuropsiquiátricos. Hasta la fecha se han realizado diferentes estudios en trastorno obsesivo compulsivo, trastornos del movimiento, esquizofrenia, trastorno de estrés post traumático, epilepsia, manía y depresión.

⁸⁴ Dr. Adrián Sapetti Médico especialista en psiquiatría. Psicoterapeuta. Sexólogo clínico.

⁸⁵ Diario La Gaceta. Tucumán. Argentina. Medicalsex.com.ar – Dr. Francisco Argañaraz. 30.07.2007.

Trastornos del movimiento. Los estudios de la Estimulación en la fisiopatología de los trastornos del movimiento comenzaron a mediados de la década de los 80. Además, gran parte de estos carecen de controles adecuados y los hallazgos han sido contradictorios y difíciles de replicar.

Enfermedad de Parkinson. Los estudios de como agente terapéutico potencial para la Enfermedad de Parkinson (EP) comenzaron en 1994. En general se han encontrado resultados contradictorios en los pacientes con EP, con algunos estudios que muestran mejoría en diversos grados en las pruebas de función motora, y algunos que por el contrario muestran un deterioro y empeoramiento en la velocidad y desempeño al ejecutar dichas pruebas.

Distonías focales⁸⁶ relacionadas a actividades (distonía del escritor) y tics. Estudios fisiológicos en este tipo de distonías han sugerido una hiperexcitabilidad de la corteza motora o una falla en los mecanismos de inhibición intracortical, debidas a una hiperactividad o un control inadecuado de los circuitos tálamo-corticales. En el caso de las distonías focales, el objetivo es reducir la activación cortical no deseada con el uso de estimulación transcraneal a frecuencias bajas. En los tics, donde también hay un aumento de la excitabilidad cortical y un control deficiente de la corteza por parte de los circuitos provenientes de los ganglios basales, la estimulación transcraneal (ET) igualmente puede jugar un papel importante.

Epilepsia⁸⁷. Durante su corta historia, la ET se ha usado de manera amplia para inducir e inhibir convulsiones y estudiar su fisiopatología. También se ha aplicado para estudiar los efectos de los anticonvulsivantes. Finalmente, la ET se ha utilizado para localizar los substratos anatómicos del lenguaje y memoria, con el propósito de facilitar la evaluación de los pacientes que van a ser operados por epilepsia, así como para ayudar a localizar el foco epiléptico. A partir de la hiperirritabilidad cortical demostrada en pacientes con epilepsia, los investigadores han intentado usar ET con bajas frecuencias, basados en su habilidad de reducir la excitabilidad de la corteza motora.

Manía. Se ha reportado que la ET puede causar cambios en el estado de ánimo, que son específicos de acuerdo al lado del cerebro estimulado. En sujetos normales se ha visto que posterior a estimular la corteza prefrontal izquierda, hay sensación subjetiva de tristeza. Mientras que al estimular la corteza prefrontal derecha se ha visto un aumento de la alegría. Estos cambios son sub-clínicos y transitorios. Aunque es un tratamiento potencialmente efectivo, se necesitan estudios con mayor número de pacientes y un mejor diseño metodológico.

Depresión. Desde su introducción hace ya más de una década, uno de los campos más estudiados por la psiquiatría en relación con la ET es la depresión. Dentro de las razones

⁸⁶ **Distonía** es el nombre genérico de un conjunto de enfermedades neurológicas así como de sus síntomas. Estos, o las manifestaciones físicas, consisten en contracciones sostenidas de músculos en una o más partes del cuerpo.

⁸⁷ La **epilepsia** es un síndrome cerebral crónico de causas diversas, caracterizada por crisis recurrentes debidas a una descarga excesiva de impulsos nerviosos por las neuronas cerebrales, asociadas eventualmente con diversas manifestaciones clínicas

que llevaron a investigar el uso potencial de la ET en el tratamiento de la depresión, se encuentra la capacidad de la ET de estimular áreas distantes gracias a la conectividad del cerebro, algunas semejanzas con la terapia electro-convulsiva. A pesar de que la ET estimula regiones superficiales del cerebro, gracias a la gran conectividad de este, se cree que a través de procesos intersinápticos se logra también la estimulación de áreas más profundas. Dentro de las áreas del sistema nervioso que se cree juegan un papel importante en la fisiopatología de la depresión, se encuentran la corteza prefrontal, parietal y temporal, así como el estriato, tálamo y el hipotálamo. Dentro de estas, la corteza prefrontal dorsolateral ha sido el principal sitio estimulado en los diferentes estudios con ET debido a su accesibilidad con dicho método. Otra de las razones que llevaron a los diferentes investigadores a postular el uso de la ET en depresión, es que comparte algunas semejanzas con la terapia electro-convulsiva (TEC).⁸⁸

Indicaciones: La tecnología de estimulación de electroterapia craneal es constantemente sometida a estudios y evaluaciones rigurosos por parte de la comunidad médica internacional. Los hallazgos hasta la fecha indican que es un tratamiento efectivo con una amplia gama de aplicaciones para diversos síndromes que involucren el dolor, control de la ansiedad, depresión, insomnio, o bien para el alivio a corto plazo de los síntomas de las anteriores patologías. En muchos casos es el único método terapéutico necesario. Los resultados efectivos en el control del dolor se han observado durante o después de la estimulación sobre las partes del cuerpo afectadas, áreas adyacentes y áreas distantes de aquellas con dolor. Al igual que con cualquier intervención terapéutica, no todas las personas responderán a la TDCS. El grado de eficacia variará de acuerdo con la naturaleza del problema que se esté tratando, el estado de salud general de la persona y el método de tratamiento.

La TDCS puede afectar el funcionamiento de marcapasos cardíacos (en particular, marcapasos de tipo demanda). No se debe estimular directamente sobre los ojos o sobre el seno carótido (lado superior del cuello, debajo de la oreja y detrás de la mandíbula).

Precauciones: No se deben operar maquinarias potencialmente peligrosas o vehículos durante, y en algunos casos, por varias horas después del tratamiento. Se recomienda tener precaución en los casos en que no se usarán otras formas analgésicas (control del dolor); para conservar los aspectos beneficiosos del dolor para el diagnóstico o en los casos en que las personas puedan utilizar en exceso las áreas de dolor controlado. No se ha demostrado la seguridad de la estimulación durante el embarazo. Se han producido informes de baja de la presión sanguínea por lo tanto, se debe tener cuidado cuando se utiliza con medicamentos para alta presión.

Efectos adversos: Generalmente, los efectos adversos son leves y autolimitantes. Los efectos adversos relacionados razonablemente con el uso de la TDCS son: mareos, irritación de la piel/quemaduras causadas por electrodos y dolores de cabeza. El tratamiento prolongado a corrientes más altas que lo necesario puede causar mareos o náuseas que

⁸⁸ http://www.minsa.gob.pe/hlv/revista/2002II/01%20estimulaci%C3%B3n_transcraneal_magn%C3%A9t.htm

pueden durar desde horas hasta días. El tratamiento inmediatamente antes de irse a dormir puede causar dificultad para conciliar el sueño debido al aumento del estado de alerta. Se recomienda el uso por lo menos 3 horas antes de ir a dormir. Se pueden producir reacciones paradójicas como estados de hiperexcitación, aumento de la ansiedad y trastornos del sueño.⁸⁹

9.8 ELECTRODO⁹⁰

Para medir y registrar potenciales y corrientes en el cuerpo, es necesario proveer alguna interfaz entre el cuerpo y el aparato de medición electrónico. Esta función es la que desempeñan los electrodos para biopotenciales. Además, estos electrodos llevan a cabo una función de transducción, ya que la corriente en el cuerpo es transportada por iones y en un cable por electrones. Los electrodos para biopotenciales transforman la corriente iónica en corriente eléctrica.

La función de los electrodos como transductores es la de convertir las corrientes iónicas que aparecen en los fluidos orgánicos en corrientes eléctricas que puedan ser medidas adecuadamente. Las características eléctricas están determinadas principalmente por el tipo de metal usado; para este caso, se utiliza electrodos superficiales. Normalmente, estos electrodos son usados con un gel conductor que reduce la impedancia, además, se debe tener en cuenta una adecuada limpieza de la superficie de la piel en la cual éstos van a ser ubicados. La amplitud, fase y frecuencia de la corriente directa a aplicar dependen de la ubicación del electrodo, ésta se basa en las áreas craneales frontal, parietal, temporal y occipital.

9.9 IMAGENOLOGÍA FUNCIONAL CEREBRAL EN LA NEUROBIOLOGÍA

Desde hace más de 20 años la imagenología funcional cerebral ha avanzado hasta llegar a elaborar la presunción diagnóstica, el diagnóstico diferencial, el pronóstico y la respuesta terapéutica en neurología y psiquiatría. Los trastornos psiquiátricos son denominados funcionales hace más de una centuria y hoy pueden ser visualizados en imágenes cerebrales.

Las imágenes funcionales en PET (Tomografía por Emisión de Positrones) y el NEUROSPET (Tomografía por Emisión de Fotón Único), demuestran en forma no invasiva el estado de la función cerebral. El PET lo hace fundamentalmente evaluando el metabolismo de la glucosa y el NEUROSPET, visualizando el estado del flujo sanguíneo cerebral. La resonancia magnética funcional es de mucha utilidad en neuropsiquiatría.

La relación flujo cerebral y función cerebral se establece con la demostración pictórica en el NEUROSPET, mostrando ya sea zonas de hipofunción como zonas de hiperfunción.

⁸⁹ <http://www.biof.com/onlinestore/alpha.asp?redirect=yes>

⁹⁰ Un **electrodo** es un conductor utilizado para hacer contacto con una parte *no metálica* de un circuito, por ejemplo un semiconductor, un electrolito, el vacío (en una válvula termoiónica), un gas (en una lámpara de neón), etc.

El NEUROSPET se ejecuta aplicando una inyección por vía endovenosa en el brazo con una pequeña cantidad de sustancia química que incluye un elemento radioactivo Tecnecio 99m, más otros radiofármacos⁹¹. Esta sustancia emite una radiación (contaminación mínima), que es captada desde el exterior por el detector multipropósito del NEUROSPET), obteniendo imágenes cerebrales que cuantifican el estado de la función.

En estas condiciones se puede hacer el examen hasta 6 horas después de la inyección, permitiendo muchas ventajas tanto logísticas como para el paciente.

Los estudios se realizan generalmente en condiciones basales, con el paciente en reposo, relajado y sin medicación. En algunas circunstancias se utiliza procedimientos de estimulación psicológica o química. Los estudios de activación cerebral permiten ayuda diagnóstica en el Alzheimer en sus fases iniciales, en la esquizofrenia, en algunos trastornos de personalidad, en el trastorno bipolar y en el TOC. Durante el proceso de relajación, inyección, prueba de estimulación y toma de imágenes con el NEUROSPET, el paciente no sufre ningún malestar, no hay posibilidad de reacciones alérgicas y no presenta claustrofobia.

El resultado final es una imagen tridimensional del cerebro a colores. El color amarillo muestra una probabilidad del 95% de disminución de la función cerebral, el color blanco un 95% de aumento de la función cerebral, el color rojo indica perfusión normal, el color azul una hipoperfusión severa indicativa de infarto y el color negro de necrosis.

En los últimos años la tecnología ha ido mejorando la resolución de las imágenes y ha ido capacitando médicos nucleares, psiquiatras y neurólogos en la visualización de las imágenes compatibles con trastornos neuropsiquiátricos.⁹² Están disponibles varias modalidades de técnicas de imagenología funcional cerebral. Miden la actividad neuronal reflejada por el flujo sanguíneo cerebral, la captación de oxígeno y la utilización de glucosa. Adicionalmente, la imagenología funcional puede medir la localización y densidad de un conjunto diverso de receptores y transportadores de neurotransmisores. Estas técnicas de imagenología pueden localizar regiones cerebrales de actividad sináptica alterada asociadas con trastornos psiquiátricos específicos, y seguir estos cambios luego del tratamiento.

Asimismo, la imagenología funcional puede ayudar a determinar el rol de receptores y transportadores de neurotransmisores específicos en la fisiopatología tratamiento de trastornos psiquiátricos. La imagenología funcional es útil para mapear, no sólo la neuroanatomía del cerebro mentalmente enfermo, sino también las vías de las actividades y funciones cerebrales normales (por ejemplo, emociones [amígdala], memoria

⁹¹ Ceretec (HMPAO) y Neurolite (ECD)

⁹² <http://www.alasbinnjournal.cl/revistas/8/galli3.html>

[hipocampo]). La imagenología funcional está en el centro del germinal campo de las neurociencias cognitivas.⁹³

Neurospet

El NEUROSPET cerebral se aplica actualmente en el estudio de diferentes cuadros clínicos:

- Enfermedad de Alzheimer
- Demencia frontal
- Pseudodemencia (depresión)
- Infarto Cerebral
- Isquemia⁹⁴ cerebral transitoria
- Epilepsia
- Tumores
- Trauma Cerebral
- Desorden obsesivo-compulsivo
- Depresión
- Esquizofrenia
- Autismo⁹⁵
- Déficit atencional
- Síndrome de fatiga crónica
- Stress post-traumático
- Trastorno de Pánico
- Trastorno de Personalidad Limítrofe.

9.11 ESTIMULACIÓN ALFA-WAVE TRANSCRANEAL

Antecedentes

La ciencia ha establecido que en el organismo existe en funcionamiento una cantidad extensa de campos eléctricos. Por ejemplo, se sabe desde hace mucho tiempo que el sistema nervioso funciona por medio tanto de señales electroquímicas, como puramente eléctricas. En realidad, todas las moléculas se vinculan entre sí mediante una unión eléctrica a nivel

⁹³ <http://www.psicomag.com/neuroimagenes/IMAGENOLOGIA%20FUNCIONAL.php>

⁹⁴ Se denomina *isquemia* (del griego ἵσχειν, "detener", y αἷμα, "sangre") al sufrimiento celular causado por la disminución transitoria o permanente del riego sanguíneo y consecuente disminución del aporte de oxígeno de un tejido biológico.

⁹⁵ El *Autismo* es un desorden en el aparato psíquico que muestra distintos tipos de síntomas: interacción social limitada, problemas con la comunicación verbal, entre otros.

atómico. Este conocimiento ha llevado a médicos científicos como el Dr. Robert Becker⁹⁶ de los EU y el Dr. Björn Nordenström⁹⁷ de Suecia (quien presidió en la Asamblea de los Premios Nóbel) a proponer teorías completamente nuevas sobre la fisiología, basadas en el control bioeléctrico de los sistemas en el organismo.

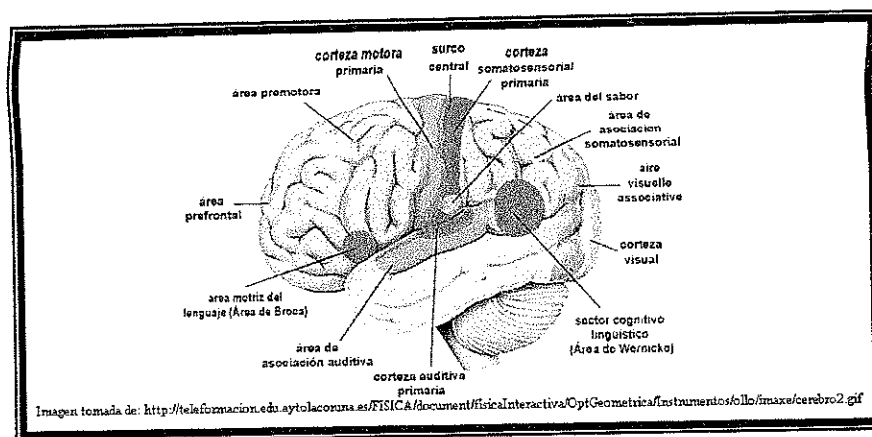


Fig 23. Principales divisiones del cerebro encargadas de actividades propias del cuerpo humano. Remarcado: Área Prefrontal.

La estimulación alfa-wave transcraneal es diferente a todas las técnicas existentes porque se basa en el concepto de la biofísica subyacente a la bioquímica del cuerpo también desempeña un papel importante en la regulación de todos los procesos de la vida. Los médicos saben que en el cuerpo humano hay aproximadamente 75 trillones de células, cada una con un potencial eléctrico a través de su membrana celular, similar al de una batería. La forma de onda patentada de los equipos trabaja moviendo electrones por el cerebro en diversas frecuencias, conocidas colectivamente como resonancia armónica. Ésta normaliza la actividad eléctrica del cerebro tal como lo mide un electroencefalograma (EEG).

⁹⁶ Dr. Robert Becker: profesor de Ortopedia de la Universidad del Estado de New York (State University of New York).

⁹⁷ Björn Nordenström: jefe de Radiología Diagnóstica del Instituto Karolinska de Estocolmo.

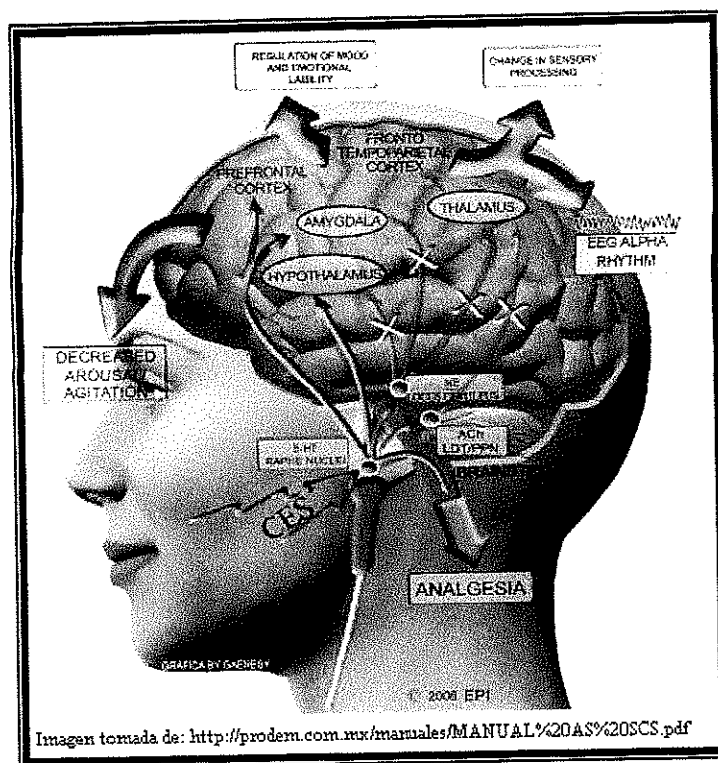


Fig. 24 Localización de los electrodos en la TDCS.

En general, la reducción de la ansiedad, se experimenta inmediatamente después de un tratamiento. Sin embargo, en algunos casos, los efectos se sienten hasta después de algunas horas o incluso, hasta después de un día completo. El control de la depresión y/o insomnio se siente, generalmente, después de 1 a 3 semanas de tratamiento diario.

Después de un tratamiento, las personas obtienen rápidamente una sensación de relajación, al mismo tiempo que, un estado de alerta enfocado. Normalmente, todo lo que se necesita para controlar de manera efectiva la ansiedad, la depresión y/o el insomnio es una sesión de 20 minutos al día. El tratamiento también puede ser usado como complemento de algún otro tratamiento médico por medio de fármacos ó como complemento de la psicoterapia.⁹⁸

⁹⁸ <http://prodem.com.mx/manuales/MANUAL%20AS%20SCS.pdf>

Tabla 5. Síntomas físicos frecuentemente asociados con depresión y sus respectivos medicamentos.

Síntoma físico	Medicamento
Cefalea	Antihipertensivos
Trastornos del sueño	Inductores del sueño
Palpitaciones	Beta – bloqueadores
Astenia	Clinidina
Temblor atípico	Reserpina
Disnea	Anfetaminas
Alteración en concentración	Barbitúricos
Transpiración	Quimioterapeúticos
Lumbalgia	Glucocorticoides
Ansiedad	Alfametildopa
Vértigo	Benzodiacepinas

Cuando algunos de los anteriores criterios se asocia a otras alteraciones de la condición médica del paciente incluidas las patologías neurológicas, éstas serán clasificadas como: “trastornos del humor secundarios a una condición médica específica”, Ej.: epilepsia, Alzheimer, Parkinson, entre otros. Este tipo de trastornos pueden ser de diferentes clases, e incluir síntomas depresivos mayores, menores, características maniáticas, distimia o características mixtas.

Tabla 6. Principales causas de discapacidad en el mundo según la OMS. (Organización Mundial de la Salud)

Principal trastorno	No. Años de discapacidad	% sobre el total
Todas las causas	188.5	100.00
Depresión mayor	50.8	26.95
Anemia por falta de hierro	22	11.67
Caídas	22	11.67
Abuso de alcohol	15.8	8.38
Enfermedad pulmonar crónica	14.7	7.8
Trastorno bipolar	14.1	7.48
Anomalías congénitas	13.5	7.16
Osteoartritis	13.3	7.06
Esquizofrenia	12.1	6.42
Trastornos obsesivo - compulsivos	10.2	5.41

Al inducir pulsos eléctricos en el cerebro, el estimulador tiene la capacidad de modular diferentes circuitos neuronales que se han alterado en el proceso de diferentes trastornos psiquiátricos, esta modulación se realiza de manera directa o trans-sináptica. Con el

objetivo de optimizar el uso terapéutico de la Estimulación Transcraneal por Corriente Directa (TDCS), es vital entender los mecanismos neurobiológicos subyacentes a su uso.

Es importante resaltar que los efectos de la TDCS no son debidos a los pulsos eléctricos ocasionados en el cerebro, sino por la energía eléctrica resultante después de cierto tiempo, que además al ponerse en contacto con un medio conductor adecuado como el cerebro va a fluir sin mayor resistencia, llevando potenciales transmembrana que si son suficientes iniciarán un potencial de acción que se propagará a lo largo del axón. Recientes estudios han mostrado que la TDCS aplicada sobre la corteza prefrontal dorsolateral izquierda (CPDL) producía cambios en las escalas subjetivas del estado de ánimo en personas que no han sufrido trastornos mentales de ningún tipo, llevaron a postular en países desarrollados la TDCS como herramienta potencial para alterar el estado de ánimo. Este hallazgo sugiere la posibilidad de que los cambios vistos en el estado de ánimo, secundario a TDCS, sean debidos a efectos en el eje hipotálamo-pituitario-adrenal.

Los primeros estudios en TDCS y depresión aparecieron casi simultáneamente entre 1993, y 1995; y usaban la TDCS de pulso simple. El sitio de aplicación era sobre el vértex, estimulando por lo tanto gran parte de la región frontal y parietal bilateralmente. Los resultados de dichos estudios fueron prometedores, pero no concluyentes. Basados en los diferentes estudios con neuro imágenes que muestran hipofrontalidad y un flujo sanguíneo reducido en los lóbulos frontales en pacientes con depresión, se estableció que la estimulación con TDCS de la corteza prefrontal dorsolateral podría tener un efecto benéfico en los pacientes con depresión. Desde entonces éste es el sitio que se ha usado para estimulación en los diferentes estudios de pacientes deprimidos, usando casi todos la CPDL izquierda.

En los últimos años los investigadores han comenzado a evaluar el papel de la frecuencia de estimulación usada en la TDCS, y los resultados sugieren que estimulaciones menores a las usadas inicialmente pueden tener los mismos o mejores resultados, con un riesgo menor de efectos secundarios. Recientemente los estudios realizados demostraron la efectividad de TDCS a 1 HZ sobre la CPDL derecha. Adicionalmente se ha concluido que a mayor frecuencia no mejora los efectos generados a raíz de la estimulación, es decir, el pulso eléctrico aplicado a cada paciente en la estimulación no puede exceder un rango de 20mA a máximo 32 Hz, dado que a mayor frecuencia los efectos secundarios varían considerablemente dependiendo del trastorno a tratar y de la parte del cerebro a estimular.

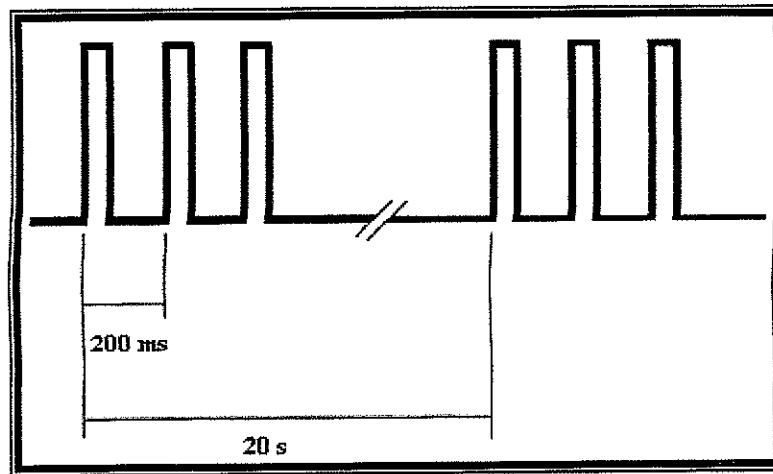


Fig 25. Señal a utilizar en el proceso de estimulación transcranial.

Desde su introducción, la TDCS ha presentado un rápido crecimiento en países desarrollados, el cual se ha visto reflejado en un mayor conocimiento de sus mecanismos neurobiológicos, lo cual a su vez ha llevado a su aplicación en áreas diferentes a las inicialmente propuestas. La TDCS, ha mostrado ser biológicamente activa y tener la capacidad de modular e influenciar la excitabilidad de la corteza cerebral, gracias a esta capacidad es una herramienta útil, no sólo en la investigación y diagnóstico, sino también en el tratamiento de diferentes trastornos neuro psiquiátricos.

Finalmente, al evaluar la literatura relacionada con TDCS, es importante tener en cuenta el diseño metodológico usado en los diferentes estudios, ya que la gran mayoría de estos cuentan con un volumen pequeño de pacientes, no hay controles adecuados, no se han logrado verdaderas condiciones de uso y aplicación, y los resultados de algunas investigaciones han sido difíciles de replicar, o se encuentran resultados contradictorios entre las diferentes publicaciones. Adicionalmente, es necesario recalcar que esta técnica de estimulación transcranial es reciente y aún no ha presentado total acogida en países en vía de desarrollo, lo cual permite presentar a la comunidad una nueva técnica diagnóstica para medir la excitabilidad y conectividad del tejido nervioso, presentando así un gran papel en el tratamiento de varias condiciones neuro psiquiátricas.

PARTE III

CRITERIOS DE DISEÑO

10. ETAPAS DEL SISTEMA PROTOTIPO DE ESTIMULADOR TRANSCRANEAL POR CORRIENTE DIRECTA CON MONITOREO REMOTO

El sistema del PROTOTIPO DE ESTIMULADOR TRANSCRANEAL POR CORRIENTE DIRECTA CON MONITOREO REMOTO se enmarca en las siguientes etapas:

10.1 ETAPA DE INSTRUMENTACIÓN

ELECTRODOS⁹⁹

Los electrodos para biopotenciales convierten corrientes de electrones (las únicas que pueden circular por los conductores metálicos) en corrientes iónicas (únicas presentes en los tejidos vivos). Esto se contrapone con la idea equivocada de que los electrodos son simples puntos de contacto. Los electrodos usados son superficiales de tipo plano, suelen ser de Ag (Plata) o AgCl-Ag (Haluro de Plata) que son los más estables eléctricamente, son de dimensiones reducidas y se emplean fundamentalmente en electroencefalografía y potenciales evocados¹⁰⁰. Otros electrodos superficiales son los flotantes, de características similares y se suelen emplear en electromiografía superficial, su característica principal es la estabilidad frente a los movimientos.

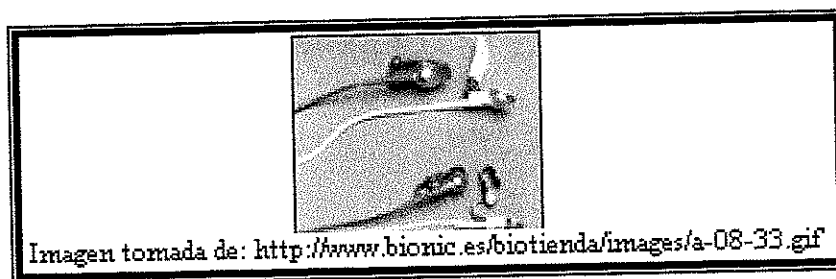


Fig. 26 Electrodos de pinza para oreja.

Par de electrodos de pinza. La parte trasera de sujeción está plastificada para la comodidad del paciente. La longitud del cable es de 122 cm. Se presenta en dos tamaños, para adultos con diámetro de 9 mm, y para uso infantil de 6 mm de diámetro.

Debido a la dificultad en la obtención de los electrodos fabricados a partir de haluro de plata y teflón perfectamente indicados para la aplicación, y como parte de nuestra investigación; la implementación de los electrodos en el desarrollo del prototipo se realizó

⁹⁹ **Electrodo o eléctrodo m.** Extremo de un cuerpo conductor en contacto con un medio del que recibe o al que transmite una corriente eléctrica.

¹⁰⁰ **Potenciales Evocados** se trata de una exploración neurofisiológica que evalúa la función del sistema sensorial acústico, visual, somatosensorial y sus vías por medio de respuestas provocadas frente a un estímulo conocido y normalizado.

mediante la construcción de un par de electrodos, adecuando el sistema implementado en un par de manillas antiestáticas y el uso de electrodos de superficie planos comúnmente usados para la obtención de electrocardiogramas.

Esta selección se hizo debido a las facilidades de conexión y acople al prototipo que éstas presentan, así como una alta impedancia para evitar que las corrientes sobre la señal transmitida excedan los límites permitidos. El diseño final de los electrodos se muestra en las siguientes figuras.

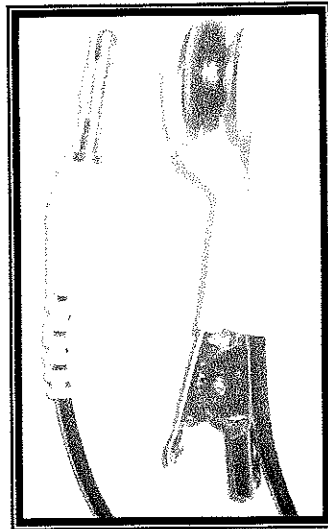


Fig. 27 Electrodo de pinza contruidos en laboratorio para la experimentación.

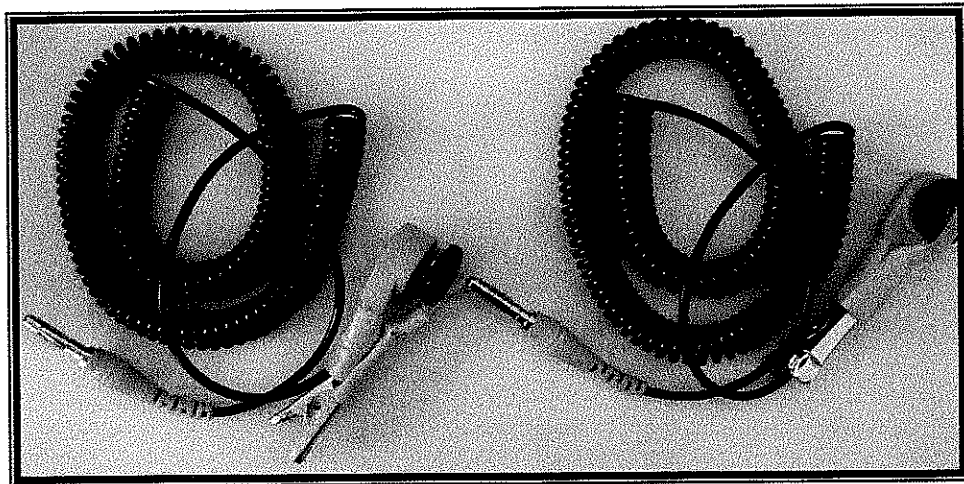


Fig. 28 Par de electrodos de pinza contruidos en el laboratorio a partir de conectores de manillas antiestáticas.

10.2 ETAPA DE CONTROL Y PROCESAMIENTO:

10.2.1 MICROCONTROLADOR

Descripción general

Características

- Frecuencia interna de bus de 8Mhz.
- Seguridad en la programación de la memoria FLASH.
- Propiedades de protección del sistema:
 - Reset COP opcional.
 - Detección de bajo voltaje con reset opcional.
 - Detección de OP CODE ilegal con reset.
 - Detección de dirección ilegal con reset.
- Diseño de bajo consumo.
- Modos de operación de bajo consumo standard:
 - Modo WAIT.
 - Modo STOP.
- Pin de Reset maestro y power-on-reset (POR).
- 32 Kbytes de memoria FLASH (on-chip) con capacidades in-circuit-programming.
- 512 bytes de memoria RAM (on-chip).
- Modulo de interfaz periférica serial (SPI).
- Modulo de interfaz de comunicaciones serial (SCI).
- Dos módulos de 16 bits de interfaz de temporizador con dos canales (TIM1 y TIM2), con capacidades seleccionables de captura de entrada, comparación de salida, y PWM en cada canal.
- Conversor análogo a digital de aproximación sucesiva de 8bits con 8 canales.
- Modulo BREAK para permitir la selección de un breakpoint en la depuración in-circuit.
- Pullups en IRQ' y RST' para reducir el costo del sistema.
- Módulo generador de clock con PLL (on-chip) compatible con cristal de 32Khz.
- Hasta 33 I/O de propósito general incluyendo:
 - 26 pines I/O de función compartida.
 - 5 o 7 pines I/O dedicados dependiendo del encapsulado
- Pullups seleccionables en las entradas de los puertos A, C y D. Durante el modo de salidas los pullups son desenganchados.
- Capacidad de altas corrientes en todos los puertos.
- Capacidad de altas corrientes en PTC0-PTC4.
- Módulo de base de tiempos con circuitería preescaladora del clock para ocho interrupciones periódicas en tiempo real seleccionables por el usuario, con fuente opcional de clock activo durante el modo STOP para activaciones periódicas usando un cristal externo de 32Khz.
- Bit de habilitación del oscilador en el modo STOP.
- Puerto wakeup para teclado de 8 bits.

El modelo de programación de la CPU del 68HC08 es una evolución del modelo de CPU del 68HC05. Cada 68HC08 implementa este modelo de CPU sin tener en cuenta el tamaño o el conjunto de características propias.

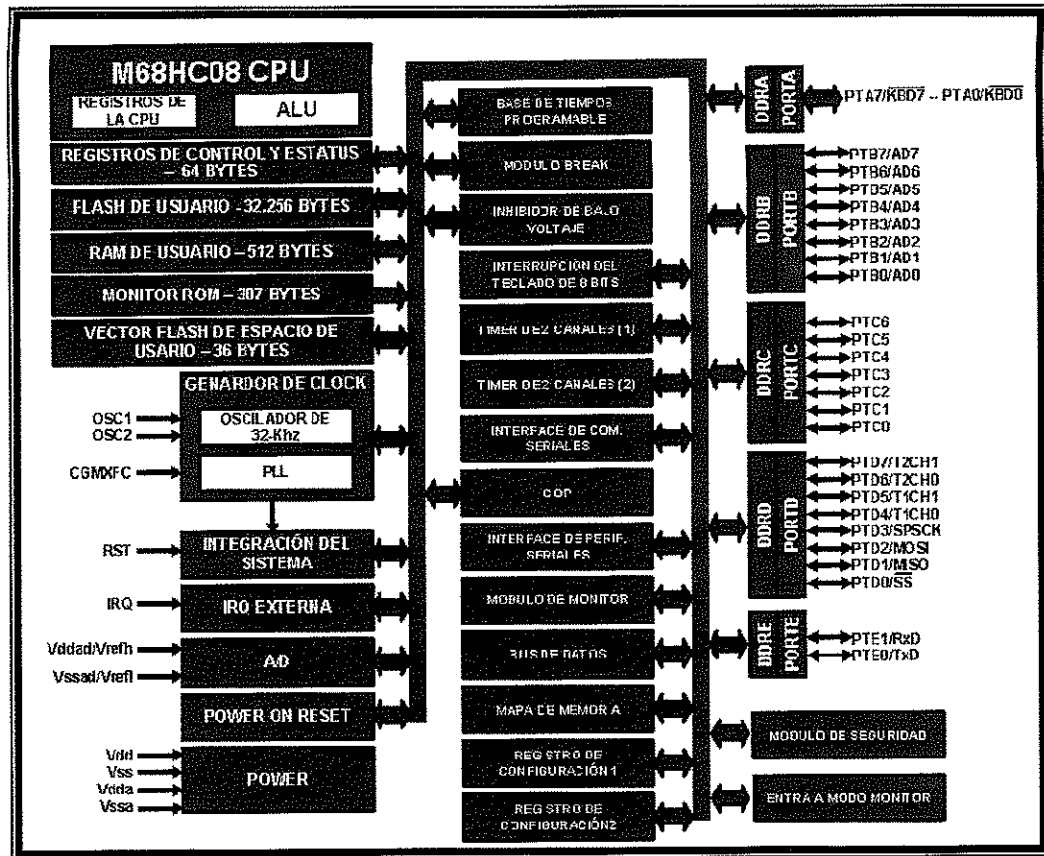


Fig. 29 Diagrama de bloques GP32.

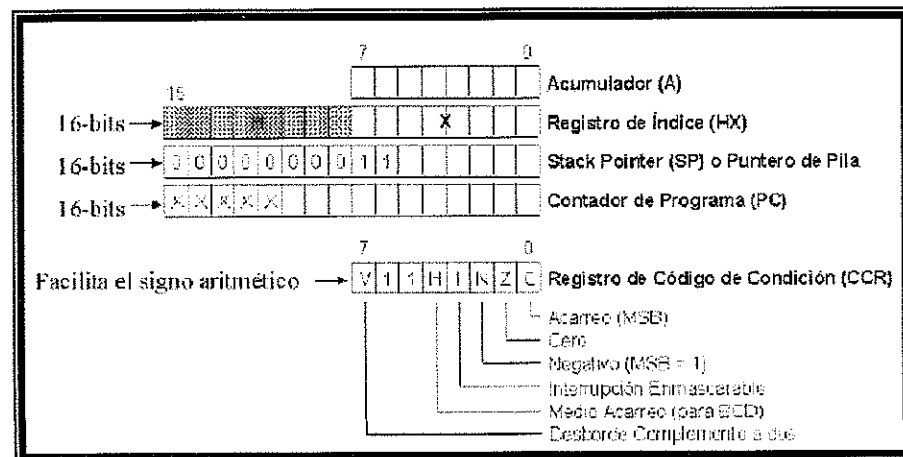


Fig. 30 Mejoras específicas que se incluyen en la arquitectura 68HC08.

Mejoras a la CPU08

- El *registro de índice* se ha ampliado a 16-bits, ayudando a manejar mejor las tablas o estructuras de datos que son mayores de 256 bytes.
- El *puntero de pila* y el *contador de programa* son registros de 16-bits, sin tener en cuenta la memoria interna disponible. Más adelante se verá la pila ('stack').
- En *Power-On Reset*, el 68HC08 se parece al 68HC05. Durante el Reset, los 8 bits más altos del registro de índice HX, de los 16 bits que tiene, se ponen a cero y el puntero de pila se inicializa a \$00FF como en el 68HC05. Considerando que la mayoría de 68HC08 tienen mayor cantidad de RAM disponible, es probable que el usuario relocará el puntero de pila ('stack pointer'). Sin embargo, esta característica ayuda a mantener la compatibilidad operacional con el software existente del 68HC05.
- En la CPU del 68HC08 el *bit V*, del registro de código de condición (CCR) facilita los cálculos aritméticos con signo. Esta mejora permite a los programadores de lenguaje ensamblador y a los compiladores, realizar cálculos de direccionamiento mucho mejor.

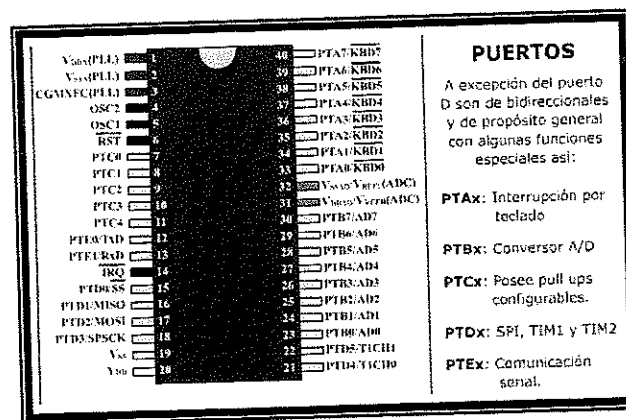


Fig. 31 Descripción de pines GP32.

Los microcontroladores de la familia HC08 tienen mejor set de instrucciones, tienen más funciones y módulos. Además, estos micros pueden multiplicar y dividir. Son más eficientes y completos, versátiles, fáciles de programar, resistentes y no son costosos. Permiten colocar periféricos en cualquier lugar, e incluso para determinar interrupciones/excepciones es posible manipular estos vectores.

También se tiene la posibilidad de manejar la comunicación en forma serial en un único dispositivo reduciendo la cantidad de hardware y con ello reduciendo los costos.

10.2.2 LCD

Una **pantalla de cristal líquido** o **LCD** (acrónimo del inglés *Liquid crystal display*) es una pantalla delgada y plana formada por un número de píxeles en color o monocromos

colocados delante de una fuente de luz o reflectora. A menudo se utiliza en pilas, dispositivos electrónicos, ya que utiliza cantidades muy pequeñas de energía eléctrica.¹⁰¹

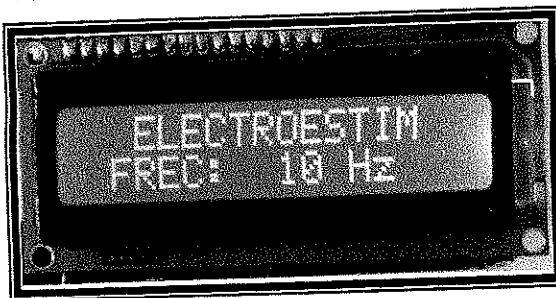


Fig. 32 LCD 2 X 16.

Descripción

Las pantallas de cristal líquido LCD o display LCD para mensajes (*Liquid Cristal Display*) tienen la capacidad de mostrar cualquier carácter alfanumérico, permitiendo representar la información que genera cualquier equipo electrónico de una forma fácil y económica.

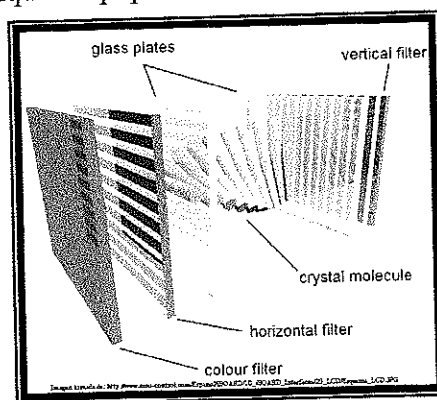


Fig. 33 Subpixel de un LCD de color.

La pantalla consta de una matriz de caracteres (normalmente de 5x7 o 5x8 puntos) distribuidos en una, dos, tres o cuatro líneas de 16 hasta 40 caracteres cada línea. El proceso de visualización es gobernado por un microcontrolador incorporado a la pantalla, siendo el Hitachi 44780 el modelo de controlador más utilizado.¹⁰²

¹⁰¹ <http://www.x-robotics.com/rutinas.htm#LCD>

¹⁰² <http://isa.umh.es/asignaturas/sea/practicas2C/P7/practica7.pdf>



Fig. 34 LCD 2x16: está compuesto por 2 líneas de 16 caracteres.

Características principales:

- Pantalla de caracteres ASCII¹⁰³.
- Consumo muy reducido, del orden de 7.5mW
- Desplazamiento de los caracteres hacia la izquierda o la derecha.
- Proporciona la dirección de la posición absoluta o relativa del caracter.
- Memoria de 40 caracteres por línea de pantalla.
- Movimiento del cursor y cambio de su aspecto.
- Permite que el usuario pueda programar 8 caracteres.
- Conexión a un procesador usando un interfaz de 4 u 8 bits

Los tiempos de espera necesarios para el correcto funcionamiento del display dependen del fabricante (el reloj interno del display suele funcionar a 240 kHz). Para una escritura normal el tiempo necesario es de 40 microsegundos como máximo. Para la iniciación del LCD o para borrar la pantalla, puede ser de hasta 1.62 ms.¹⁰⁴

El módulo LCD posee una zona de memoria RAM llamada DDRAM (Data Display RAM) donde se almacenan los caracteres que se van a mostrar en la pantalla. Tiene una capacidad de 80 bytes, 40 por cada línea, de los cuales sólo 32 se pueden visualizar a la vez (16 bytes por línea).

De las 80 posibles, las dos direcciones más importantes de la DDRAM son:

- Dirección 00h, que es el comienzo de la primera línea
- Dirección 40h, que es el comienzo de la segunda línea

¹⁰³ El código **ASCII** (acrónimo inglés de American Standard Code for Information Interchange — *Código Estadounidense Estándar para el Intercambio de Información*), pronunciado generalmente [áski], es un código de caracteres basado en el alfabeto latino tal como se usa en inglés moderno y en otras lenguas occidentales.

¹⁰⁴ http://www.micropic.es/index.php?option=com_content&task=view&id=25&Itemid=59

Tabla 7. Distribución de los pines del LCD 2x16.

PIN N°	SÍMBOLO	DESCRIPCIÓN
1	V _{ss}	Patilla de tierra de alimentación
2	V _{dd}	Patilla de alimentación de 5 V
3	V _c	Patilla de contraste del cristal líquido. Normalmente se conecta a un potenciómetro a través del cual se aplica una tensión variable entre 0 y +5V que permite regular el contraste del cristal líquido.
4	RS	Selección del registro de control/registro de datos: RS=0 Selección del registro de control RS=1 Selección del registro de datos
5	R/W	Señal de lectura/escritura R/W=0 El módulo LCD es escrito R/W=1 El módulo LCD es leído
6	E	Señal de activación del módulo LCD: E=0 Módulo desconectado E=1 Módulo conectado
7-14	D0-D7	Bus de datos bi-direccional. A través de estas líneas se realiza la transferencia de información entre el módulo LCD y el sistema informático que lo gestiona.

El LCD dispone de una zona de memoria interna no volátil llamada CGROM donde se almacena una tabla con los 192 caracteres que pueden ser visualizados.

Cada uno de los caracteres tiene su representación binaria de 8 bits. Para visualizar un carácter debe recibir por el bus de datos el código correspondiente. También permite definir 8 nuevos caracteres de usuario que se guardan en una zona de RAM denominada CGRAM (Character Generator RAM).¹⁰⁵

Address	Character	Character
0x0000	0	0
0x0001	1	1
0x0002	2	2
0x0003	3	3
0x0004	4	4
0x0005	5	5
0x0006	6	6
0x0007	7	7
0x0008	8	8
0x0009	9	9
0x000A	A	A
0x000B	B	B
0x000C	C	C
0x000D	D	D
0x000E	E	E
0x000F	F	F
0x0010	10	10
0x0011	11	11
0x0012	12	12
0x0013	13	13
0x0014	14	14
0x0015	15	15
0x0016	16	16
0x0017	17	17
0x0018	18	18
0x0019	19	19
0x001A	20	20
0x001B	21	21
0x001C	22	22
0x001D	23	23
0x001E	24	24
0x001F	25	25
0x0020	26	26
0x0021	27	27
0x0022	28	28
0x0023	29	29
0x0024	30	30
0x0025	31	31
0x0026	32	32
0x0027	33	33
0x0028	34	34
0x0029	35	35
0x002A	36	36
0x002B	37	37
0x002C	38	38
0x002D	39	39
0x002E	40	40
0x002F	41	41
0x0030	42	42
0x0031	43	43
0x0032	44	44
0x0033	45	45
0x0034	46	46
0x0035	47	47
0x0036	48	48
0x0037	49	49
0x0038	50	50
0x0039	51	51
0x003A	52	52
0x003B	53	53
0x003C	54	54
0x003D	55	55
0x003E	56	56
0x003F	57	57
0x0040	58	58
0x0041	59	59
0x0042	60	60
0x0043	61	61
0x0044	62	62
0x0045	63	63
0x0046	64	64
0x0047	65	65
0x0048	66	66
0x0049	67	67
0x004A	68	68
0x004B	69	69
0x004C	70	70
0x004D	71	71
0x004E	72	72
0x004F	73	73
0x0050	74	74
0x0051	75	75
0x0052	76	76
0x0053	77	77
0x0054	78	78
0x0055	79	79
0x0056	80	80
0x0057	81	81
0x0058	82	82
0x0059	83	83
0x005A	84	84
0x005B	85	85
0x005C	86	86
0x005D	87	87
0x005E	88	88
0x005F	89	89
0x0060	90	90
0x0061	91	91
0x0062	92	92
0x0063	93	93
0x0064	94	94
0x0065	95	95
0x0066	96	96
0x0067	97	97
0x0068	98	98
0x0069	99	99
0x006A	100	100
0x006B	101	101
0x006C	102	102
0x006D	103	103
0x006E	104	104
0x006F	105	105
0x0070	106	106
0x0071	107	107
0x0072	108	108
0x0073	109	109
0x0074	110	110
0x0075	111	111
0x0076	112	112
0x0077	113	113
0x0078	114	114
0x0079	115	115
0x007A	116	116
0x007B	117	117
0x007C	118	118
0x007D	119	119
0x007E	120	120
0x007F	121	121
0x0080	122	122
0x0081	123	123
0x0082	124	124
0x0083	125	125
0x0084	126	126
0x0085	127	127

Fig. 35 Juego de caracteres del módulo LCD.

¹⁰⁵ <http://isa.umh.es/ asignaturas/sea/practicas2C/P7/practica7.pdf>

Modos de funcionamiento

El LCD tiene 3 modos de funcionamiento principales:

- Modo Comando.
- Modo Carácter o Dato.
- Modo de lectura del Busy Flag o LCD Ocupada.

Comandos de Control

Consisten en diferentes códigos que se introducen a través del bus de datos del módulo LCD:

Clear display

Borra el módulo LCD y coloca el cursor en la primera posición (dirección 0). Pone el bit I/D a " 1 " por defecto.

Código:

RS	R/W	DB7	DB6	DB5	DB4	DB3	DB2	DB1	DB0
0	0	0	0	0	0	0	0	0	1

Tiempo de ejecución: 1.64 ms

Home

Coloca el cursor en la posición de inicio (dirección 0) y hace que el display comience a desplazarse desde la posición original. El contenido de la memoria RAM de datos de visualización (DD RAM) permanece en invariables. La dirección de la memoria RAM de datos para la visualización (DD RAM) es puesta a 0.

Código:

RS	R/W	DB7	DB6	DB5	DB4	DB3	DB2	DB1	DB0
0	0	0	0	0	0	0	0	1	X

Tiempo de ejecución: 1.64 ms

Entry mode set

Establece la dirección de movimiento del cursor y especifica si la visualización se va desplazando a la siguiente posición de la pantalla o no. Estas operaciones se ejecutan durante la lectura o escritura de la DDRAM o CGRAM. Para visualizar normalmente poner el BIT S a '0'.

Código:

RS	R/W	DB7	DB6	DB5	DB4	DB3	DB2	DB1	DB0
0	0	0	0	0	0	0	1	I/D	S

Tiempo de ejecución: 40 ms**Display on/off control**

Activa o desactiva poniendo en ON/OFF tanto al display (D) como al cursor (C) y se establece si este último debe o no parpadear (B).

Código:

RS	R/W	DB7	DB6	DB5	DB4	DB3	DB2	DB1	DB0
0	0	0	0	0	0	1	D	C	B

Tiempo de ejecución: 40 ms**Cursor or display shift**

Mueve el cursor y desplaza el display sin cambiar el contenido de la memoria de datos de visualización DD RAM.

Código:

RS	R/W	DB7	DB6	DB5	DB4	DB3	DB2	DB1	DB0
0	0	0	0	0	1	S/C	R/L	X	X

Tiempo de ejecución: 40 ms**Function set**

Establece el tamaño de interface con el bus de datos (DL), número de líneas del display (N) y tipo de carácter (F).

Código:

RS	R/W	DB7	DB6	DB5	DB4	DB3	DB2	DB1	DB0
0	0	0	0	1	DL	N	F	X	X

Tiempo de ejecución: 40 ms

Write data to cg or dd ram

Mediante este comando se escribe en la memoria DD RAM los datos que se quieren presentar en pantalla y que serán los diferentes códigos ASCII de los caracteres a visualizar.

Igualmente se escribe en la memoria CG RAM los diferentes bytes que permiten confeccionar caracteres gráficos a gusto del usuario. El escribir en uno u otro tipo de memoria depende de si se ha empleado previamente la instrucción de direccionamiento DD RAM o la de direccionamiento CG RAM.

Código:

RS	R/W	DB7	DB6	DB5	DB4	DB3	DB2	DB1	DB0
0	1	Código ASCII o byte del carácter gráfico							

Tiempo de ejecución: 40 ms

Read data from cg or dd ram

Mediante este comando se lee de la memoria DD RAM los datos que haya almacenados y que serán los códigos ASCII de los caracteres visualizados. Igualmente se lee de la memoria CG RAM los diferentes bytes con los que se ha confeccionado un determinado carácter gráfico. El leer de uno u otro tipo de memoria depende de si se ha empleado previamente la instrucción de direccionamiento de la DD RAM o la de direccionamiento CG RAM.

Código:

RS	R/W	DB7	DB6	DB5	DB4	DB3	DB2	DB1	DB0
1	1	Código ASCII o byte del carácter gráfico							

Tiempo de ejecución: 40 ms

Secuencia de inicialización

El módulo LCD ejecuta automáticamente una secuencia de inicio interna en el instante de aplicarle la tensión de alimentación si se cumplen los requisitos de alimentación expuestos en su manual.

Dichos requisitos consisten en que el tiempo que tarde en estabilizarse la tensión desde 0.2 V hasta los 4.5V mínimos necesario sea entre 0.1 ms y 10 ms. Igualmente el tiempo de desconexión debe ser como mínimo de 1 ms antes de volver a conectar.

Si no se satisfacen las condiciones de alimentación, la secuencia de inicialización habría que realizarla por software, donde las instrucciones que aplica el usuario podrían ser las expuestas anteriormente o cualquier otra según sus propias necesidades.

Es importante que la primera instrucción que se envíe realice una espera de unos 15 ms o mayor para la completa reinicialización interna del módulo LCD.¹⁰⁶

CARACTERES GRÁFICOS

El usuario puede definir hasta 8 caracteres de 5 x 7 puntos o 4 de 5 x 10. Se seleccionan y visualizan aplicando a la DD RAM cualquier valor entre 00 y 07 ó 08 y 0Fh como si de un código ASCII se tratara.

Se definen introduciendo en sucesivas direcciones de la CG RAM unos bytes cuyos patrones binarios definen el carácter tal y como se muestra en la siguiente tabla. Un carácter de 5 x 7 necesita de 8 octetos en la CG RAM para ser definido, uno de 5 x 10 necesita de 16. La CG RAM es una memoria de 64 posiciones en total.

Como es el primer conjunto de 8 bytes es decir, el primer carácter de la CGRAM, este se selecciona aplicando el código 00 en la DD RAM como si fuera cualquier otro código ASCII.

Tabla 8. Definición de direcciones de la CG RAM.

Character codes (DD RAM data)	CG RAM address	Character patterns (CG RAM data)
7 6 5 4 3 2 1 0 Higher-order bits Lower-order bits	5 4 3 2 1 0 Higher-order bits Lower-order bits	7 6 5 4 3 2 1 0 Higher-order bits Lower-order bits
0 0 0 0 + 0 0 0	0 0 0 1 0 0 0 0 0 0 1 0 0 1 0 0 0 1 0 1 0 0 0 0 1 0 1 1 0 0 0 1 1 0 0 0 0 0 1 1 0 1 0 0 0 1 1 1 0 0 0 0 1 1 1 1	Character Pattern#1 Cursor Position Character Pattern#2
0 0 0 0 + 0 0 1	0 0 0 1 0 0 0 0 0 0 1 0 0 1 0 0 0 1 0 1 0 0 0 0 1 0 1 1 0 0 0 1 1 0 0 0 0 0 1 1 0 1 0 0 0 1 1 1 0 0 0 0 1 1 1 1	
0 0 0 0 + 1 1 1	1 1 1 1 0 0 0 1 1 1 1 0 0 1 1 1 1 1 0 1 0 1 1 1 1 0 1 1 1 1 1 1 1 0 0 1 1 1 1 1 0 1 1 1 1 1 1 1 0 1 1 1 1 1 1 1	

¹⁰⁶ http://www.caveo.com.ar/modulos_lcd.htm

Diagrama de Tiempos

Es el mostrado en la figura siguiente. Junto con la tabla que acompaña se conocen los tiempos de las señales para diferentes chips controladores de módulos.¹⁰⁷

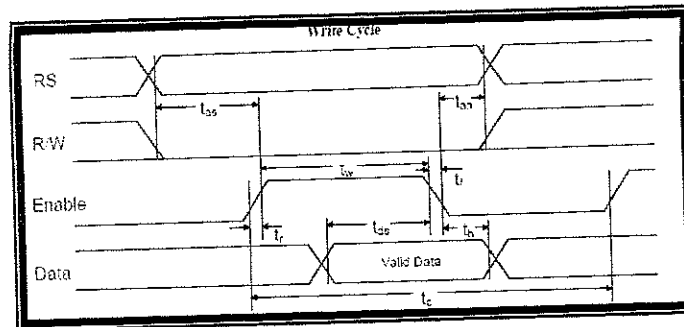


Fig. 36 Diagrama de tiempos de LCD.¹⁰⁸

Pin No	Name	I/O	Description	Parameter	Symbol	Min ⁽¹⁾	Typ ⁽¹⁾	Max ⁽¹⁾	Unit
1	V _{ss}	Power	GND	Enable Cycle Time	t _c	500	-	-	ns
2	V _{dd}	Power	+5v	Enable Pulse Width (High)	t _w	230	-	-	ns
3	V _e	Analog	Contrast Control	Enable Rise/Fall Time	t _r , t _f	-	-	20	ns
4	RS	Input	Register Select	Address Setup Time	t _{as}	40	-	-	ns
5	R/W	Input	Read/Write	Address Hold Time	t _{ah}	10	-	-	ns
6	E	Input	Enable (Strobe)	Data Setup Time	t _{ds}	80	-	-	ns
7	D0	I/O	Data LSS	Data Hold Time	t _{dh}	10	-	-	ns
8	D1	I/O	Data						
9	D2	I/O	Data						
10	D3	I/O	Data						
11	D4	I/O	Data						
12	D5	I/O	Data						
13	D6	I/O	Data						
14	D7	I/O	Data LSS						

Instruction	RS	RW	D7	D6	D5	D4	D3	D2	D1	D0	Description	Clocks
NOP	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	No Operation	0
Clear Display	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	Clears display & sets address counter to zero.	165
Cursor Home	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	Sets address counter to zero, returns shifted display to original position. DDRAM contents remains unchanged.	3
Entry Mode Set	0	0	0	0	0	0	0	1	ID	S	Sets cursor move direction, and specifies automatic shift.	3
Display Control	0	0	0	0	0	0	1	D	C	B	Turns display (D), cursor on/off (C) or cursor blinking (B).	3
Cursor display shift	0	0	0	0	0	1	S/C	R/L	0	0	Moves cursor and shift display. DDRAM contents remains unchanged.	3
Function Set	0	0	0	0	1	DL	N	M	G	0	Sets interface data width (DL), number of display lines (N,M) and voltage generator control (G).	3
Set CGRAM Addr	0	0	0	1							Character Generator RAM	3
Set DDRAM Addr	0	0	1								Display Data RAM Address	3
Busy Flag & Addr	0	1	BF								Address Counter	0
Read Data	1	0									Read Data	3
Write Data	1	1									Write Data	3

Fig. 37 Hoja de datos resumida del display LCD 16x2.

¹⁰⁷ www.teleline.terra.es/personal/fremiro

¹⁰⁸ <http://www.senet.com.au/~cpeacock>

10.3 ETAPA DE COMUNICACIÓN:

10.3.1 El estándar RS-232C

El puerto serie RS-232C, presente en todos los ordenadores actuales, es la forma más comúnmente usada para realizar transmisiones de datos entre ordenadores. El RS-232C es un estándar que constituye la tercera revisión de la antigua norma RS-232, propuesta por la EIA109 (Asociación de Industrias Electrónicas), realizándose posteriormente un versión internacional, conocida como V.24. Las diferencias entre ambas son mínimas, por lo que a veces se habla indistintamente de V.24 y de RS-232C (incluso sin el sufijo "C"), refiriéndose siempre al mismo estándar.

El RS-232C consiste en un conector tipo DB-25 de 25 pines, aunque es normal encontrar la versión de 9 pines DB-9, más barato e incluso más extendido para cierto tipo de periféricos (como el mouse serie del PC). En cualquier caso, los PCs no suelen emplear más de 9 pines en el conector DB-25. Las señales con las que trabaja este puerto serie son digitales, de +12V (0 lógico) y -12V (1 lógico), para la entrada y salida de datos, y a la inversa en las señales de control. El estado de reposo en la entrada y salida de datos es -12V. Dependiendo de la velocidad de transmisión empleada, es posible tener cables de hasta 15 metros. Cada pin puede ser de entrada o de salida, teniendo una función específica cada uno de ellos. Las más importantes son:

Tabla 9. Distribución de pines estándar RS-232C.

Pin	Función
TXD	(Transmitir Datos)
RXD	(Recibir Datos)
DTR	(Terminal de Datos Listo)
DSR	(Equipo de Datos Listo)
RTS	(Solicitud de Envío)
CTS	(Libre para Envío)
DCD	(Detección de Portadora)

Las señales TXD, DTR y RTS son de salida, mientras que RXD, DSR, CTS y DCD son de entrada. La masa de referencia para todas las señales es SG (Tierra de Señal). Finalmente, existen otras señales como RI (Indicador de Llamada), y otras poco comunes que no se explican en este artículo por rebasar el alcance del mismo.

¹⁰⁹ En 1987, el EIA dio a conocer una nueva versión de la norma y cambió el nombre a EIA-232-D. Y en 1991, el EIA se asoció con asociación de Industria de Telecomunicaciones (TIA) y emitió una nueva versión de la norma llamó EIA/TIA-232-E. Muchas personas, sin embargo, todavía se refieren a la norma como RS-232C, o simplemente RS-232.

Tabla 10. Descripción de los pines en el conector DB9.

Número de pin	Señal	Descripción	E/S
En DB-9			
1	-	Masa chasis	-
3	TxD	Transmit Data	S
2	RxD	Receive Data	E
7	RTS	Request To Send	S
8	CTS	Clear To Send	E
6	DSR	Data Set Ready	E
5	SG	Signal Ground	-
1	CD/DCD	(Data) Carrier Detect	E
-	TxC(*)	Transmit Clock	S
-	RxC(*)	Receive Clock	E
4	DTR	Data Terminal Ready	S
9	RI	Ring Indicator	E
-	RTxC(*)	Transmit/Receive Clock	S

(*) = Normalmente no conectados en el DB-25

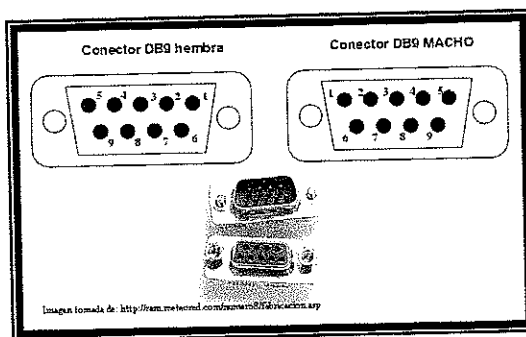


Fig. 38 Conector DB9.

El computador controla el puerto serie mediante un circuito integrado específico, llamado UART (Transmisor-Receptor-Asíncrono Universal). Normalmente se utilizan los siguientes modelos de este chip: 8250 (bastante antiguo, con fallos, solo llega a 9600 baudios), 16450 (versión corregida del 8250, llega hasta 115.200 baudios) y 16550A (con buffers de E/S).

La circuitería UART de las placa base son todas de alta velocidad, es decir UART 16550A. De hecho, la mayoría de los módems conectables a puerto serie necesitan dicho tipo de UART, incluso algunos juegos para jugar en red a través del puerto serie necesitan de este tipo de puerto serie.

Para controlar al puerto serie, la CPU emplea direcciones de puertos de E/S y líneas de interrupción (IRQ). En el AT-286 se eligieron las direcciones 3F8h (o 0x3f8) e IRQ 4 para el COM1, y 2F8h e IRQ 3 para el COM2. El estándar del PC llega hasta aquí, por lo que al añadir posteriormente otros puertos serie, se eligieron las direcciones 3E8 y 2E8 para COM3-COM4, pero las IRQ no están especificadas. Cada usuario debe elegir las de acuerdo a las que tenga libres o el uso que vaya a hacer de los puertos serie (por ejemplo, no importa compartir una misma IRQ en dos puertos siempre que no se usen conjuntamente, ya que en caso contrario puede haber problemas).

Mediante los puertos de E/S se pueden intercambiar datos, mientras que las IRQ producen una interrupción para indicar a la CPU que ha ocurrido un evento (por ejemplo, que ha llegado un dato, o que ha cambiado el estado de algunas señales de entrada). La CPU debe responder a estas interrupciones lo mas rápido posible, para que de tiempo a recoger el dato antes de que el siguiente lo sobrescriba. Sin embargo, las UART 16550A incluyen unos buffers de tipo FIFO¹¹⁰, dos de 16 bytes (para recepción y transmisión), donde se pueden guardar varios datos antes de que la CPU los recoja. Esto también disminuye el número de interrupciones por segundo generadas por el puerto serie.

El RS-232 puede transmitir los datos en grupos de 5, 6, 7 u 8 bits, a unas velocidades determinadas (normalmente, 9600 bits por segundo o más). Después de la transmisión de los datos, le sigue un bit opcional de paridad (indica si el número de bits transmitidos es par o impar, para detectar fallos), y después 1 o 2 bits de Stop. Normalmente, el protocolo utilizado es 8N1 (que significa, 8 bits de datos, sin paridad y con 1 bit de Stop).

Una vez que ha comenzado la transmisión de un dato, los bits tienen que llegar uno detrás de otro a una velocidad constante y en determinados instantes de tiempo. Por eso se dice que el RS-232 es asíncrono por carácter y síncrono por bit. Los pines que portan los datos son RXD y TXD. Las demás se encargan de otros trabajos: DTR indica que el computador está encendido, DSR que el aparato conectado a dicho puerto está encendido, RTS que el computador puede recibir datos (porque no está ocupado), CTS que el aparato conectado puede recibir datos, y DCD detecta que existe una comunicación, presencia de datos.

Tanto el aparato a conectar como el computador (o el programa terminal) tienen que usar el mismo protocolo serie para comunicarse entre sí. Puesto que el estándar RS-232 no permite indicar en que modo se está trabajando, es el usuario quien tiene que decidirlo y configurar ambas partes. Los parámetros que hay que configurar son: protocolo serie (8N1), velocidad del puerto serie, y protocolo de control de flujo. Este último puede ser por hardware (el handshaking RTS/CTS) o bien por software (XON/XOFF, el cual no es muy recomendable

¹¹⁰ FIFO es el acrónimo inglés de First In, First Out (primero en entrar, primero en salir).

ya que no se pueden realizar transferencias binarias). La velocidad del puerto serie no tiene por que ser la misma que la de transmisión de los datos, de hecho debe ser superior. Por ejemplo, para transmisiones de 1200 baudios es recomendable usar 9600, y para 9600 baudios se pueden usar 38400 (o 19200).¹¹¹

Para conectar el **PC** a un microcontrolador por el puerto serie se utilizan las señales **Tx**, **Rx** y **GND**. El PC utiliza la norma RS232, por lo que los niveles de tensión de los pines están comprendidos entre +15 y -15 voltios. Los microcontroladores normalmente trabajan con niveles TTL¹¹² (0-5v). Es necesario por tanto intercalar un circuito que adapte los niveles:

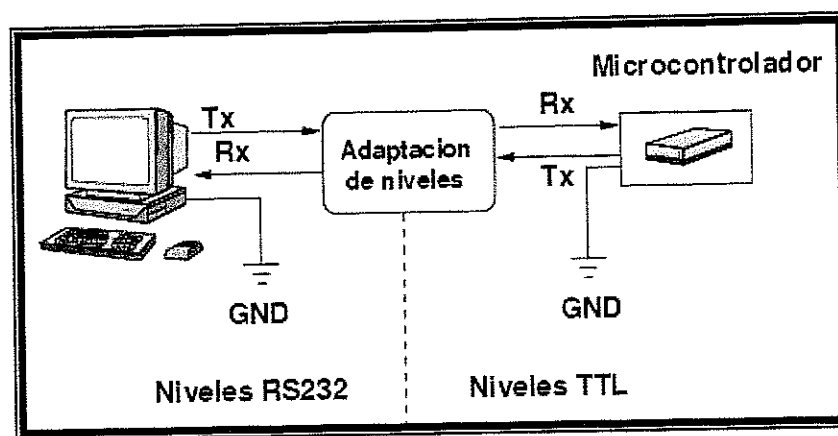
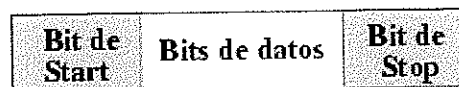


Fig. 39 Conexión PC – Microcontrolador.

Una manera de conectar dos dispositivos es mediante **comunicaciones serie asíncronas**. En ellas, los bits de datos se transmiten "en serie" (uno detrás de otro) y cada dispositivo tiene su propio reloj. Previamente se ha acordado que ambos dispositivos transmitirán datos a la misma velocidad.

Los datos serie se encuentran encapsulados en tramas de la forma:



Primero se envía un **bit de start**, a continuación los **bits de datos** (primero el bit de mayor peso) y finalmente los **bits de STOP**. El número de bits de datos y de bits de Stop es uno de los parámetros configurables, así como el criterio de paridad par o impar para la detección de errores. Normalmente, las comunicaciones serie tienen los siguientes parámetros: 1 bit de Start, 8 bits de Datos, 1 bit de Stop y sin paridad.

¹¹¹ <http://www.euskalnet.net/shizuka/underc.htm>

¹¹² **TTL**: Acrónimo Inglés de *Transistor-Transistor Logic* o "Lógica Transistor a Transistor".

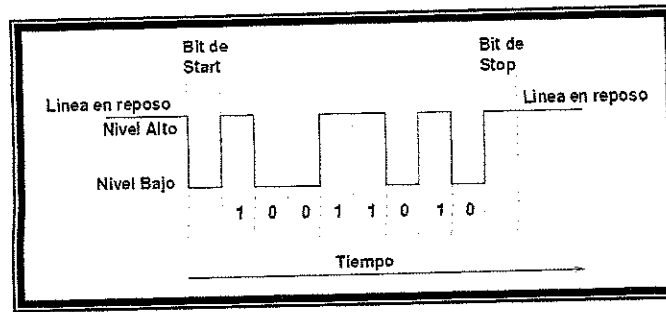


Fig. 40 Ejemplo de la transmisión del dato binario 10011010.

Uno de estos circuitos, que se utiliza mucho, es el MAX232.

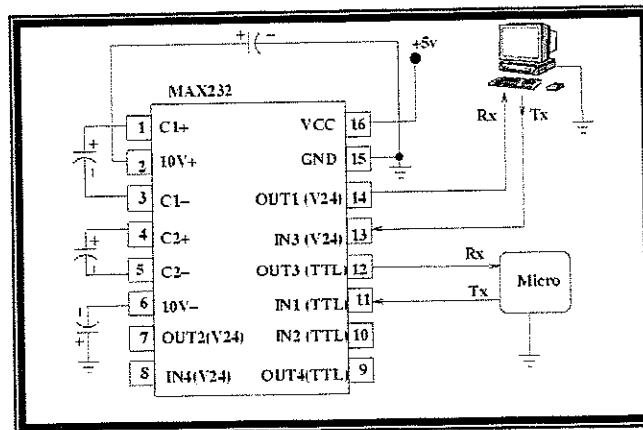
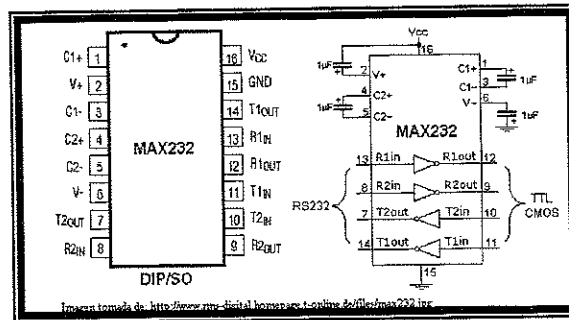


Fig. 41 Conexión PC - MAX232 – Microcontrolador.

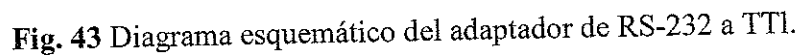
10.3.2 MAX232 Circuito integrado para conversión de niveles

El MAX232 es un circuito integrado que convierte los niveles de las líneas de un puerto serie RS232 a niveles TTL y viceversa. Lo interesante es que sólo necesita una alimentación de 5V, ya que genera internamente algunas tensiones que son necesarias para el estándar RS232. Otros integrados que manejan las líneas RS232 requieren dos voltajes, +12V y -12V.



El circuito integrado posee dos conversores de nivel TTL a RS232 y otros dos que, a la inversa, convierten de RS232 a TTL. Estos conversores son suficientes para manejar las cuatro señales más utilizadas del puerto serie del PC, que son TX, RX, RTS y CTS.

TX es la señal de transmisión de datos, RX es la de recepción, y RTS y CTS se utilizan para establecer el protocolo para el envío y recepción de los datos.¹¹³



LabVIEW (Laboratory Virtual Instrument Engineering Workbench) es un lenguaje de programación gráfico para el diseño de sistemas de adquisición de datos, instrumentación y control. Labview permite diseñar interfaces de usuario mediante una consola interactiva basado en software. Se puede diseñar especificando un sistema funcional, un diagrama de bloques o una notación de diseño de ingeniería. Labview es a la vez compatible con herramientas de desarrollo similares y puede trabajar con programas de otra área de aplicación, como por ejemplo Matlab¹¹⁴. Tiene la ventaja de que permite una fácil

¹¹⁴ **MATLAB** es la abreviatura de *MA*TRiX *LAB*oratory (laboratorio de matrices). Se trata de un software matemático muy versátil que ofrece un entorno de desarrollo integrado (IDE) con un lenguaje de programación propio (lenguaje M). Está disponible para las plataformas Unix, Windows y Apple Mac OS X.

integración con hardware, específicamente con tarjetas de medición, adquisición y procesamiento de datos (incluyendo adquisición de imágenes).

Aplicaciones de LabVIEW

Labview tiene su mayor aplicación en sistemas de medición, como monitoreo de procesos y aplicaciones de control, procesamiento digital de señales (wavelets, FFT, Total Distorsion Harmonic TDH), procesamiento en tiempo real de aplicaciones biomédicas, manipulación de imágenes y audio, automatización, diseño de filtros digitales, generación de señales, entre otras, etc.

Programación gráfica con Labview

Cuando se diseña programas con Labview se está trabajando siempre bajo VI, es decir, un *instrumento virtual*, se pueden crear VI a partir de especificaciones funcionales. Este VI puede utilizarse en cualquier otra aplicación como una subfunción dentro de un programa general. Los VI's se caracterizan por ser un cuadrado con su respectivo símbolo relacionado con su funcionalidad, tener una interfaz con el usuario, tener entradas con su color de identificación de dato, tener una o varias salidas y por su puesto ser reutilizables.¹¹⁵

Función VISA Configure Serial Port

La gráfica 44 muestra la ubicación del VI de configuración del puerto para comunicaciones serie dentro de la paleta de funciones en el bloque de diagrama u hoja de programación.

A la derecha se muestra la Herramienta "VISA configure serial port" que pasa a ser un sub. VI dentro del programa general, cada una de las líneas de conexonado, permite un tipo de control o constante que modifica o fija valores por defecto, según las exigencias de la comunicación.

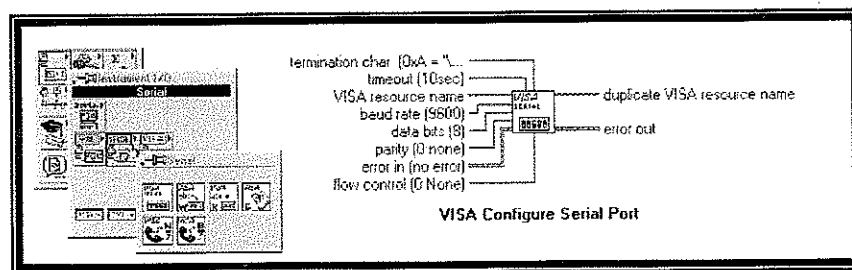


Fig. 44 Ubicación y conexonado del VI VISA Configure Serial Port.

- Termination char (0xA = "\n": es un control para finalizar la lectura a través del puerto cuando se detecta un carácter especial, esta función no fue utilizada.

¹¹⁵ http://www.gte.us.es/ASIGN/IE_4T/Tutorial%20de%20Labview.pdf

- Timeout (10 seg.): control que fija el valor del tiempo de espera para leer o escribir en el puerto, por defecto es de 10 segundos.
- VISA resource name¹¹⁶: Especifica la sesión y clase de comunicación a abrir, de entre las diferentes comunicaciones VISA, este parámetro lo identifica el sistema, de acuerdo a los tipos de puerto con que cuente el PC.
- Baud rate (9600): define la velocidad de transmisión dada en baudios, por defecto toma el valor de 9600 baudios. Pero para el diseño se ha definido por arriba de esta, 12 veces, a un valor de 115200 baudios.
- Data bits (8): Es el número de bits de los que se compone cada dato. Puede ser entre 5 y 8, por defecto se toman datos de 8 bits.
- Parity (0: none): se debe dejar en 0 si no tiene bit de paridad, o en 1 para paridad impar, 2 para paridad par, 3 para marcar la paridad o 4 para paridad de espacio. El valor por defecto es 0.
- Error: describe las condiciones de error al correr el VI. Por defecto la entrada es un cluster de no error. Cuando ocurre un error, el VI retorna el valor del error mediante un cluster de salida de error. Por defecto el código del error es 0.
- Stop bits: Especifica el número de stop bits usados para indicar el final de un dato los valores validos son: 10: para 1 stop bit, 15: para 1.5 stop bits y 20: para 2 stop bits.
- Flow control: Es un control usado para definir el mecanismo o control de flujo para la transferencia de los datos puede ser, 0: para no implementar algún control 1: para un control por hardware XON/XOFF, 2: para control de flujo utilizando los pines RTS/CTS¹¹⁷ del interfase RS-232 ó 4: para control por los pines DTR/DSR¹¹⁸.

Cuando este valor esta vacío, el mecanismo de transferencia no usa control de flujo, y el buffer de ambos lados de la comunicación asume que siempre se están transfiriendo datos. Así es que se mantiene habilitado.

Cuando el valor seleccionado es Xon/Xoff, el mecanismo de transferencia usa los caracteres Xon y Xoff para realizar el control de flujo, el receptor envía un Xoff cuando el buffer esta casi lleno, lo que controla el flujo de entrada, suspendiendo así el flujo de salida del transmisor.

¹¹⁶ Los diferentes tipos de sesión de I/O pueden ser: Instr, GPIB Instr, VXI/GPIB-VXI MBD Instr, VXI/GPIB XI/VMERBD Instr, PXI Instr, Serial Instr, TCP/IP Instr, VXI/GPIB-VXI/VME MemAcc, VXI/GPIB-VXI Backplane, XI Servant, PIB BoardInterface, TCP/IP Socket, para mas información acerca del tema consulte el manual de usuario de LabView en el tema VISA Resource Name Control

¹¹⁷ Request to send/clear to send (Solicitud de Envío)/(Libre para Envío).

¹¹⁸ Data terminal ready/ Data send ready (Terminal de Datos Listo)/(Equipo de Datos Listo).

Cuando el valor seleccionado es RTS/CTS, el mecanismo de transferencia utiliza las señales RTS de salida y CTS de entrada para realizar el control de flujo, Al deshabilitar la señal RTS se indica que el buffer esta casi lleno y el control de flujo suspende la transmisión igualmente cuando CTS es deshabilitado, ya que el equipo esta receptor esta ocupado.

Si el valor seleccionado en DTR/DSR, el mecanismo de transferencia utiliza las señales DTR de salida y DSR de entrada para realizar el control de flujo, al deshabilitar DTR se indica que el buffer esta casi lleno, y el control de flujo suspende la transmisión igualmente cuando DSR es deshabilitado pues quiere decir que el equipo que recepciona no esta listo. Duplicate VISA resource name: es una copia de VISA resource name para poder usarla como referencia en otras funciones VISA.

Para desarrollar el programa se utilizan instrucciones y herramientas de la programación gráfica predefinidas como se describen a continuación y se observan en la figura:

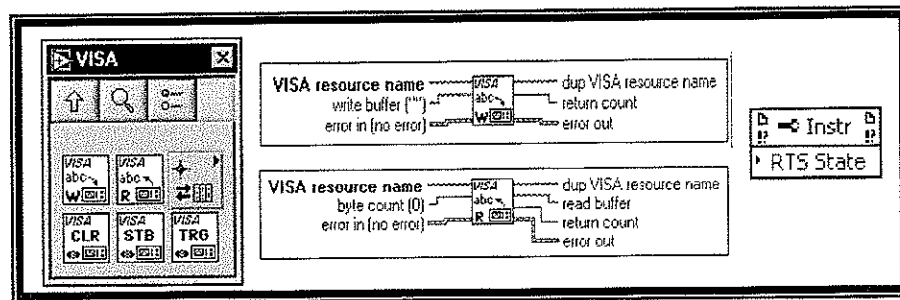


Fig. 45 Herramientas VISA, Write, Properties.

Sub menú VISA Library Reference Functions

Se encuentra ubicado en el menú Instrument I/O y este contiene las funciones para escritura, lectura y funciones avanzadas.

Siempre debe se referenciar el nombre de VISA resource name de entrada, conectando de la salida dup VISA resource name a la siguiente función, estas funciones pueden realizarse sincrónicamente o asincrónicamente, por defecto el sistema inserta la función para operar síncrono lo cual se cambia mediante la selección del menú de configuración haciendo clic derecho en el Mouse, puntando en el icono de la función, para del menú elegir la opción DO I/O Asynchrony.

- El conector de entrada de tipo String Write buffer, conecta el control donde se genera la trama de datos en código ASCII, que se va ha escribir en el buffer del puerto serie como se menciona anteriormente, este dato puede ser desde un carácter hasta un máximo que depende del tamaño del buffer (almacenamiento); la escritura se mantendrá habilitada siempre que llegue un dato a este conector.

- El conector de salida return count visualiza a través de un indicador de tipo entero sin signo de hasta 32 bits es decir podrá contar hasta caracteres 4294967296 en este caso de 8 bits es decir 34359738368 apx. 34 Mbits por escritura. Igualmente ocurre para la función de lectura, colocando los caracteres leídos en un registro read Buffer, y la cantidad de caracteres leídos en el registro return count.
- La propiedad de escritura Instr RTS es una instrucción que modifica el estado de la línea RTS del interfase serial RS232 la cual puede usarse para realizar el control de flujo, sabiendo que (RTS) es una señal de salida podemos con ella habilitar y deshabilitar el hardware externo, para la conversión de RS-232 a RS485 de tal forma que se pueda utilizar un solo para trenzado en la comunicación RS485.

Luego de configurar el puerto y de realizar el enlace de comunicación vía RS-232 se pueden presentar dos casos: transmisión o recepción, lo que se identifica para, realizar diferentes acciones con la información según sea el caso. Si fue una recepción se pasa a identificar los delimitadores de la trama, rechazar o aceptar la transmisión, y retornar a la rutina de transmisión; si se presenta el caso de ser una transmisión, las acciones a realizar son primero, codificar la trama, luego insertar los delimitadores, concatenar la información.

DEFINICIÓN DE TRAMAS

Ordenación de la trama

Estas tramas se identifican por sus códigos de control en el bit más significativo, pero esta información debe identificarse y organizarse para poder presentar los datos de una manera estructurada, lógica y entendible por lo cual se desarrolla un sub VI que utiliza la lógica descrita en el diagrama de flujo para el procesamiento de información, el cual al ser implementado en programación gráfica.

Este programa identifica los delimitadores (palabra de control de inicio y fin) de la trama así como las palabras de control y a partir de ellos organiza toda la información en una trama ordenada, que se ubica en un arreglo de n datos de 8 bits.

Herramientas de programación

Las herramientas mas importantes que se usa para desarrollar este VI son:

- Rotate string

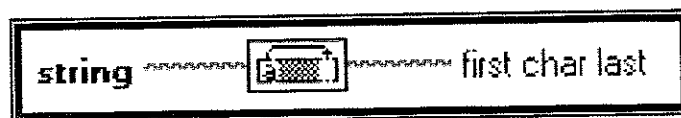


Fig. 46 Función Rotate String.

Es una función que se encuentra en el menú de funciones adicionales de cadena la cual toma el primer caracter de la cadena de caracteres y lo desplaza a la ultima posición rotando toda la cadena, esta función es polimorfita, y al conectar algún tipo de variable, la salida se representara en el mismo tipo, estos pueden ser del tipo string (cadena), cluster (agrupación), array (arreglo) of strings o array of clusters, si la cadena es de números, entonces la función tomara los valores en ASCII.

Search and Replace String

Esta función reemplaza una o todas las instancias de una subcadena con otra subcadena de caracteres la busca y la reemplaza si coincide enteramente con la cadena a buscar, la búsqueda puede empezar con un desplazamiento con respecto al primer carácter el cual se indica en el campo offset, el control de entrada booleano replace all se utiliza para reemplazar todas las coincidencias si el valor es verdadero, de lo contrario solo reemplazara la primera coincidencia encontrada.

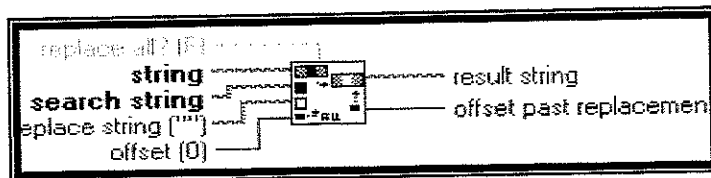


Fig. 47 Función Search and Replace String.

El control "string" contiene la cadena donde se efectuara la búsqueda, el control "search string" es la cadena que se va a buscar y reemplazar, el control "replace string" es la cadena nueva que reemplazara la antes encontrada, el control "offset " determina el numero de caracteres en la cadena que debe desplazarse desde el primero para iniciar la búsqueda, el indicador "result string" contiene la cadena que contiene una o todas las coincidencias con respecto a la búsqueda, el indicador "offset past replacement" indica cuantos caracteres de la cadena están después de la coincidencia. De esta forma se puede identificar las palabras de control y su ubicación.

Split Number

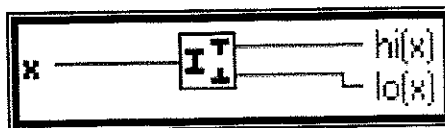


Fig. 48 Función Split Number.

Esta función separa un número en sus componentes de bytes o palabras (words).

Concatenate Strings

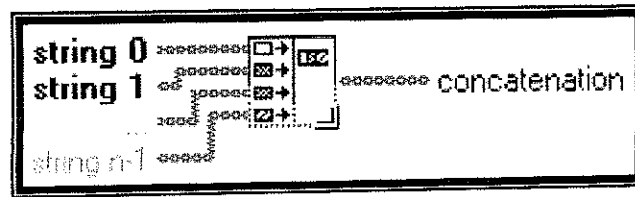


Fig. 49 Función Concatenate Strings.

Función que concatena las entradas tipo cadena en un arreglo unidimensional o una sola cadena de caracteres, cuando se trata de entradas del tipo arreglo de cadenas, este concatena uno a uno los elementos del arreglo.

- Las entradas “string0” y “string1” pueden ser constantes o controles. Se pueden agregar cuantas entradas sean necesarias, seleccionando “Add Element” del menú que se despliega al hacer clic derecho sobre la función.
- El terminal “concatenation” contiene la cadena concatenada en el orden definido de 0 a n nodos de entrada.

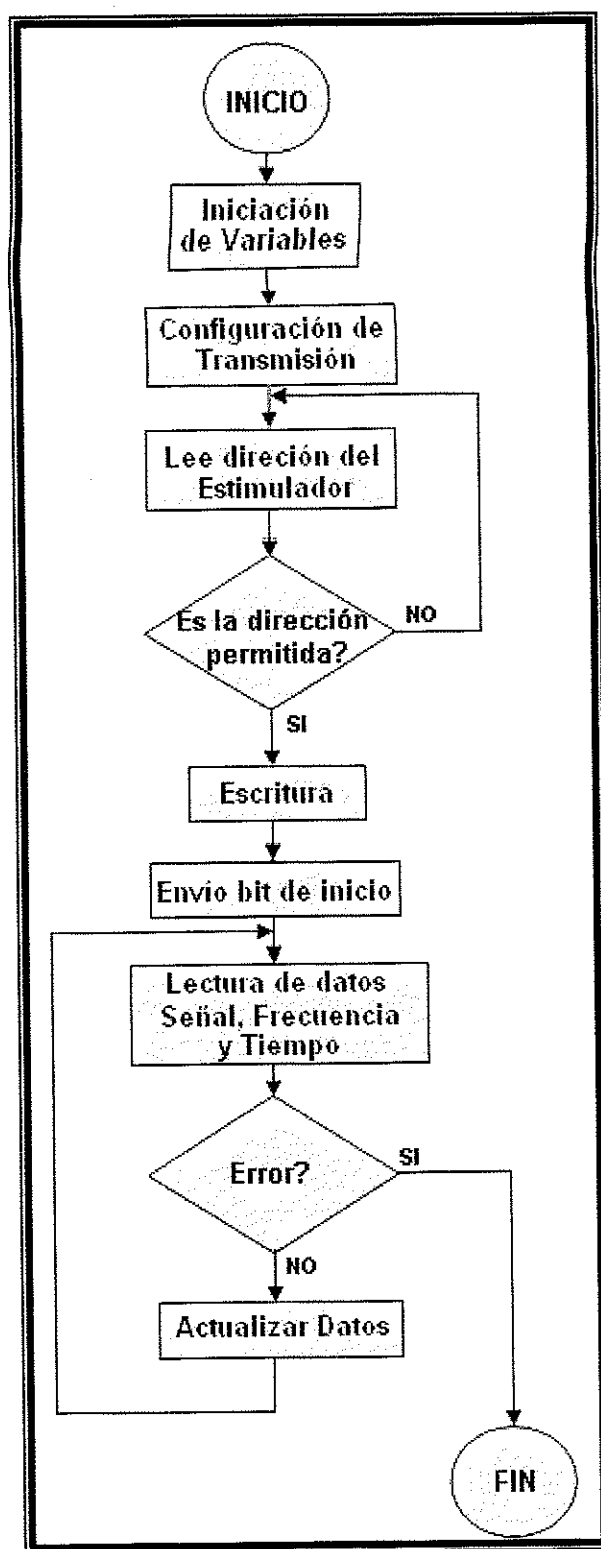


Fig. 50 Diagrama de flujo correspondiente al programa en LabVIEW.

La interfaz de visualización realizada a partir de este software, es usada para el monitoreo de la señal que es enviada desde el microcontrolador encargado de generar la señal de estimulación hacia los electrodos. Esta etapa de monitoreo nos permite verificar en tiempo real si el tratamiento se está realizando de acuerdo a los parámetros establecidos de frecuencia y tensión para este tipo de tratamiento.

El modo de trabajo es de fácil entendimiento y ejecución para el usuario; cuando el sistema se pone en funcionamiento, el software detectará automáticamente si, tanto la tarjeta de comunicación como el circuito generador de señal, están conectados y listos para su funcionamiento, esto se hace a partir de la adquisición de la dirección de los dispositivos de hardware (tarjeta de comunicación y circuito generador de señal) por el puerto serial, dicha dirección es comparada con una previamente establecida en el software, evitando así que sean conectados otros dispositivos que no sean los usados en el tratamiento y que el sistema se ponga en marcha sin que el hardware esté listo para comenzar a trabajar.

Cuando la dirección del hardware es recibida y verificada, el usuario podrá observar que tanto los controles de frecuencia de muestreo e inicio de monitoreo, así como los indicadores de frecuencia y tiempo se han habilitado para su uso; esto indicará que el sistema está listo y sincronizado para su puesta en marcha.

La puesta en marcha del tratamiento se realiza dando clic en el botón "START" ubicado en la parte inferior derecha (seleccionando previamente la frecuencia y el tiempo en el hardware), a partir de esto se mostrarán en la parte izquierda de la pantalla los valores de frecuencia de la estimulación y el tiempo determinado para el tratamiento, además se capturará la señal de estimulación que podrá ser visualizada como una gráfica tanto en tiempo como en tensión en el osciloscopio ubicado en la parte central de la pantalla.

Si el usuario desea variar la frecuencia de muestreo de la señal en el osciloscopio, se cuenta con un botón giratorio en la parte derecha de la pantalla con el cual se puede variar esta frecuencia. Por último, cuenta con un indicador tipo LED que se encenderá cuando existan problemas en la señal de estimulación como un aumento o disminución no permitidos en la tensión y/o una variación no programada en la frecuencia.

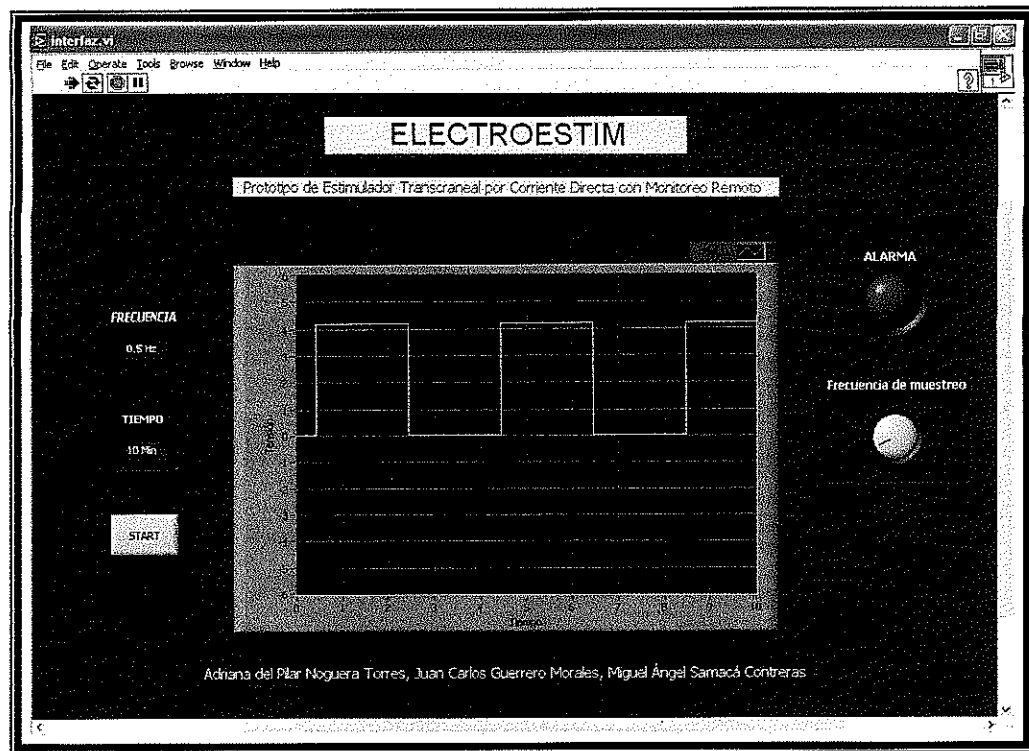


Fig. 51 Visualización de la interfaz en LabVIEW a 0.5 Hz.

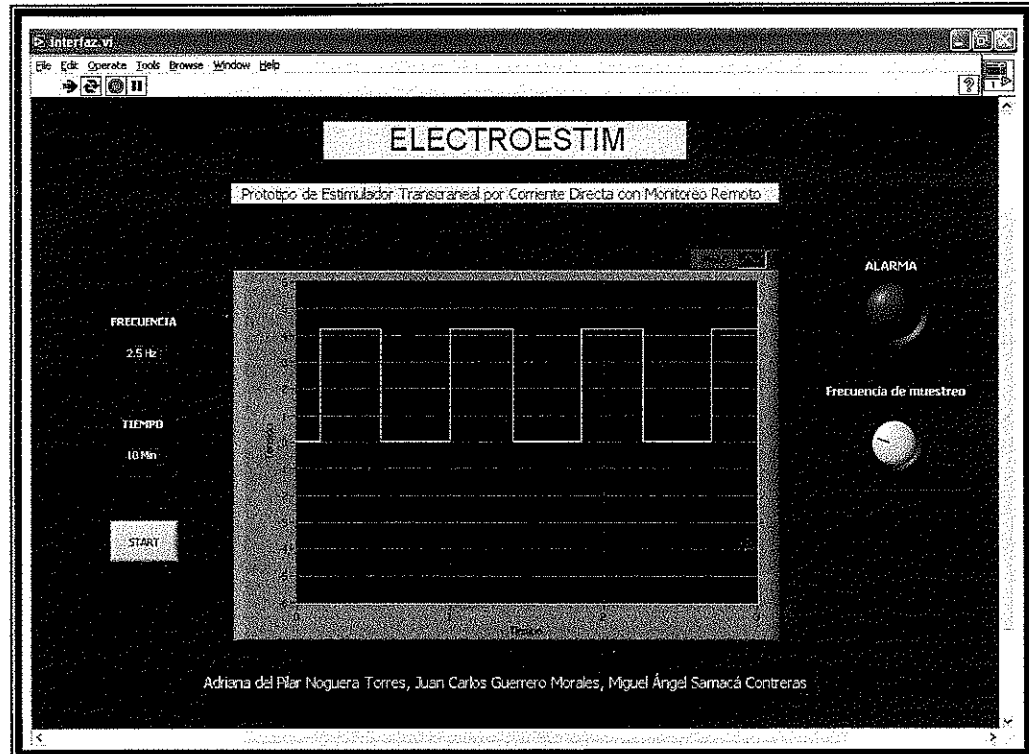


Fig. 52 Visualización de la interfaz en LabVIEW a 2.5 Hz.

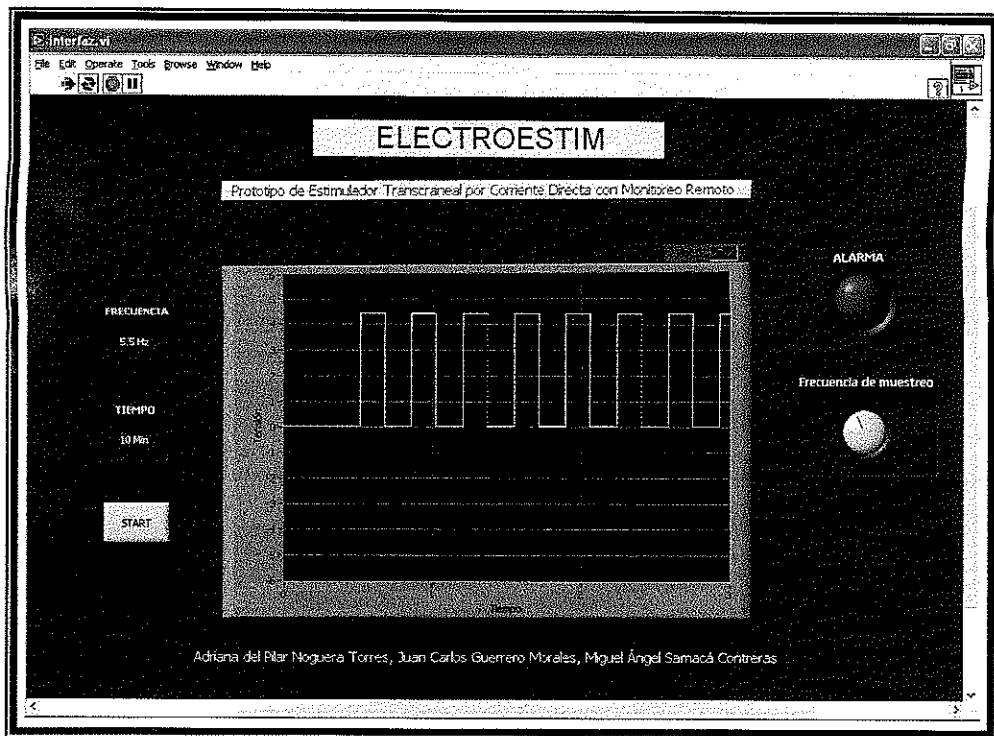


Fig. 53 Visualización de la interfaz en LabVIEW a 5.5 Hz.

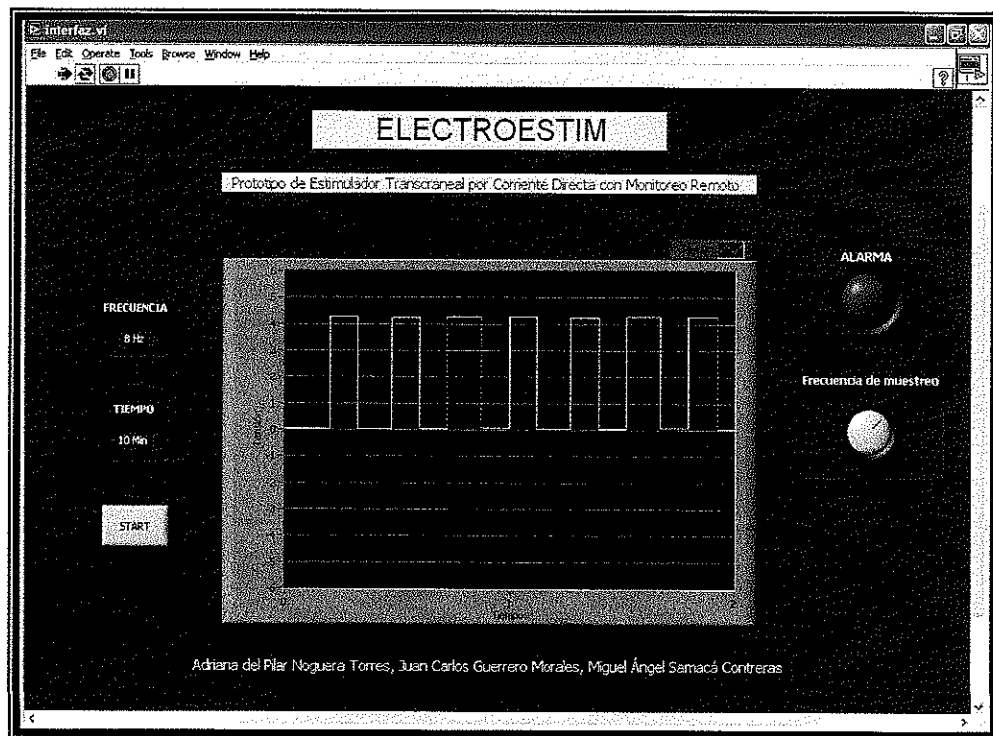


Fig. 54 Visualización de la interfaz en LabVIEW a 8 Hz.

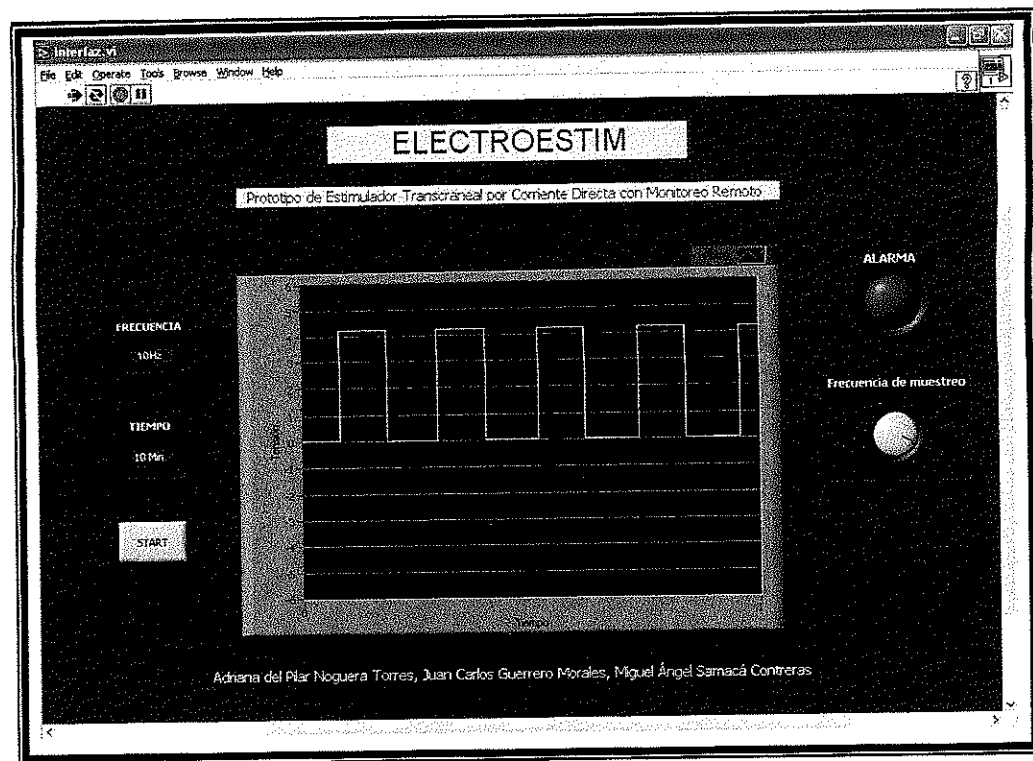


Fig.55 Visualización de la interfaz en LabVIEW a 10 Hz.

Durante las prácticas realizadas con el sistema en funcionamiento se pudo evidenciar que no se presentan problemas en la comunicación entre el software y el hardware, además, la velocidad usada en el software para la adquisición y transmisión de información desde y hacia el hardware es mas que suficiente para una buena visualización de los datos de frecuencia y tiempo, así como para la visualización de la señal en el osciloscopio aplicado en el software.

Los botones usados para el inicio del monitoreo y para la variación del muestreo de la señal funcionaron de manera óptima y en ningún caso se presentaron problemas de exceso, déficit de tensión o pérdida de la señal; comprobando así, que el monitoreo de la señal realizado a partir de la implementación de LabVIEW, como software para la adquisición y procesamiento de datos, es ideal para el propósito de este prototipo.

11. DISEÑO DEL SISTEMA

DIAGRAMAS ELÉCTRICOS

La parte fundamental en el desarrollo del prototipo consiste en la generación de la señal de estimulación que será transmitida al paciente, para esto, se hace uso del microcontrolador MC68HC908GP32CP de Motorota, que presenta grandes facilidades para la generación de la señal a diferentes frecuencias y la selección del tiempo de duración de la estimulación

solamente con cambiar el estado de encendido a apagado o viceversa de algunas de sus entradas, así como también poder manejar y controlar la visualización de los parámetros de frecuencia de la señal en un LCD (Display de Cristal Líquido) y el envío de una dirección característica hacia la tarjeta de comunicación; todo esto desde un mismo dispositivo.

Dentro de la estructura del microcontrolador GP32 y según los requerimientos para la generación de la señal y demás funciones que debe cumplir este microcontrolador, se decidió que la dirección del estimulador fuese enviada paralelamente hacia la tarjeta de comunicación usando para ello el puerto A (PTA) del microcontrolador; así mismo, para la selección de las frecuencias de estimulación, la activación del microcontrolador y la señal de salida usada en la estimulación se hace uso del puerto B (PTB), el control del LCD, la selección del tiempo de duración de la estimulación y el pin indicador de la finalización del tratamiento se hace a través del puerto D (PTD). Por último, los datos que se usan para la escritura en el LCD se hace a través del puerto C (PTC).

A continuación se encuentra la figura que muestra la distribución de pines indicando la tarea que cumple cada uno de estos dentro del microcontrolador.

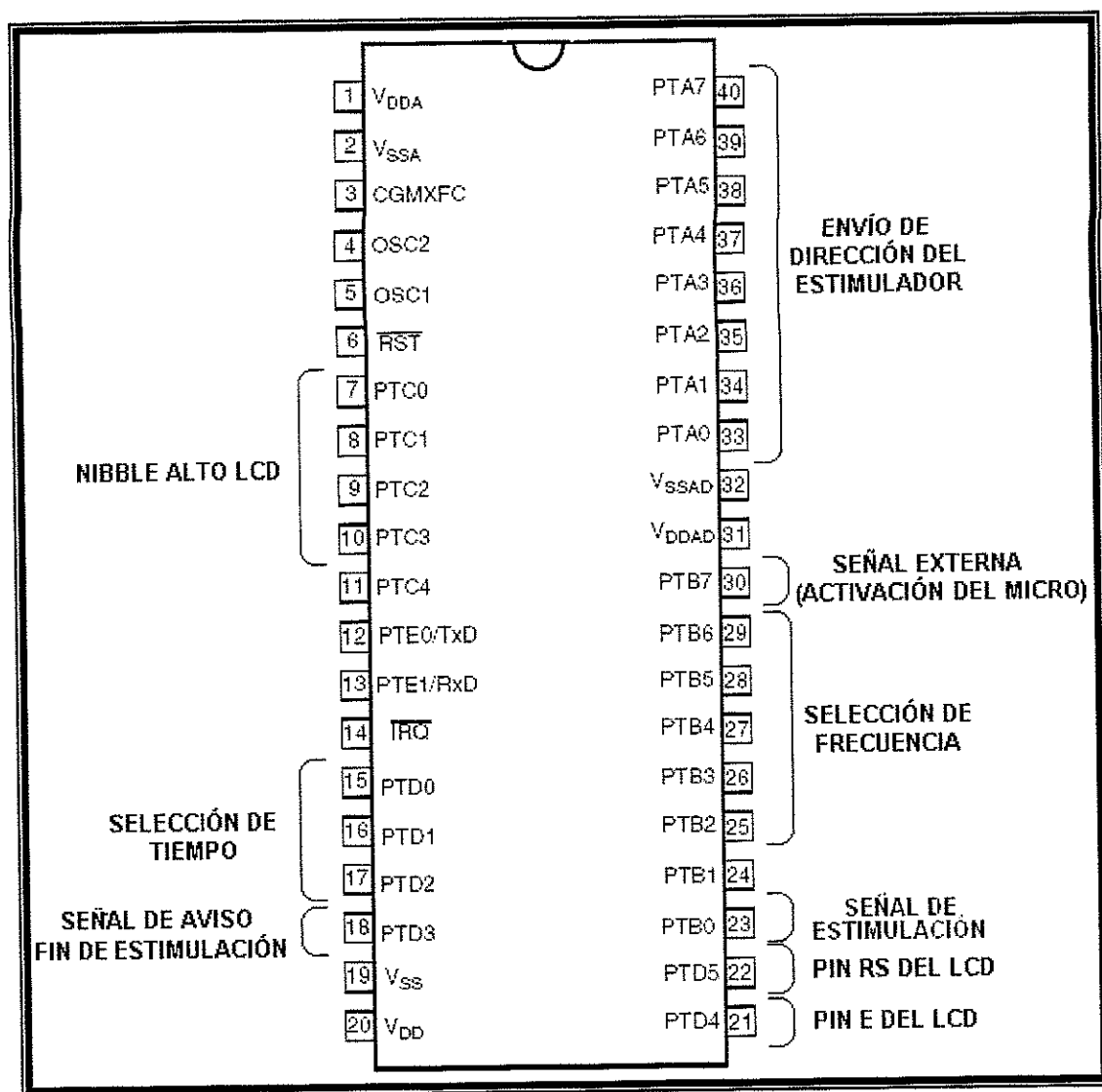


Fig. 56 Distribución de los pines en el microcontrolador uno especificando los pines usados.

El software sobre el cual se rige este microcontrolador sigue los parámetros del siguiente diagrama de flujo.

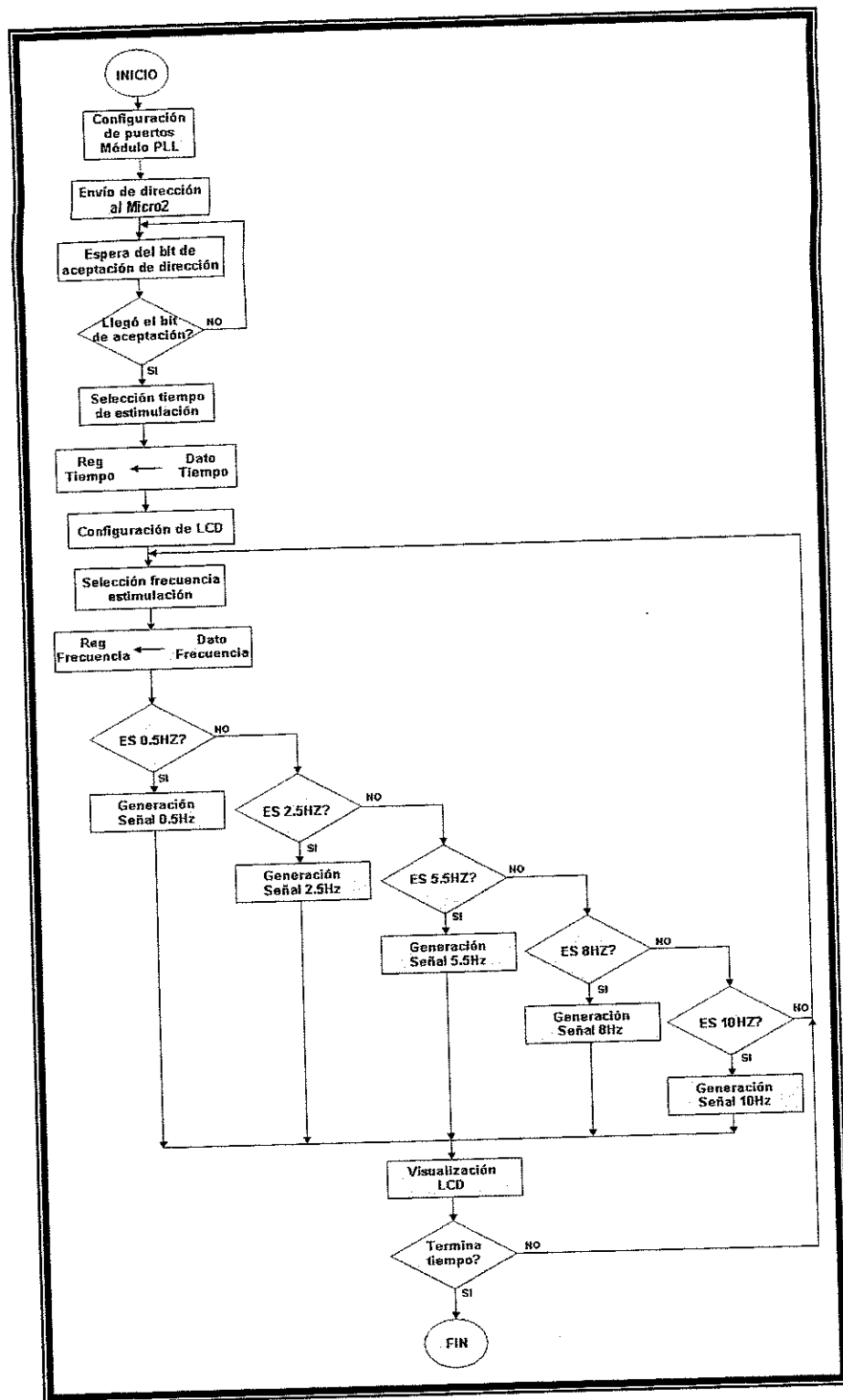
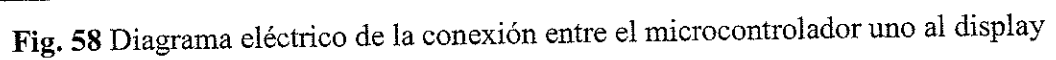


Fig. 57 Diagrama de flujo correspondiente al software del Microcontrolador uno.

El siguiente paso es enviar la dirección correspondiente al estimulador hacia la tarjeta de comunicación, posteriormente se espera recibir un bit de aceptación desde la tarjeta de comunicación para que pueda comenzar a generarse la señal de estimulación. Una vez hecho esto, se puede seleccionar el tiempo en el cual se desea aplicar el tratamiento que puede ser de 10, 20 o 30 minutos; lo mismo sucede con la selección de la frecuencia, que puede ser de 0.5, 2.5, 5.5, 8 o 10Hz.

Las siguientes figuras corresponden al diseño de la conexión eléctrica para el dispositivo generador de la señal.



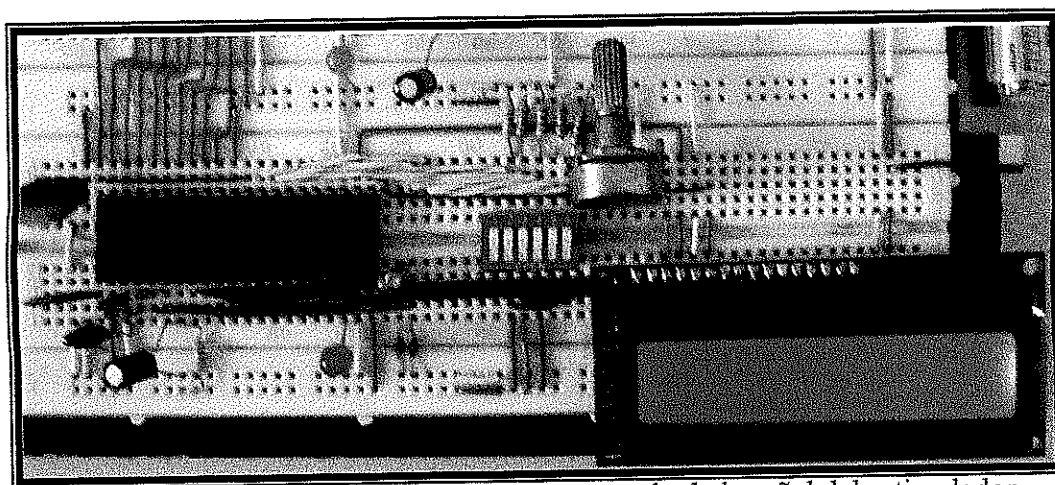


Fig. 59 Microcontrolador número uno encargado de la señal del estimulador.

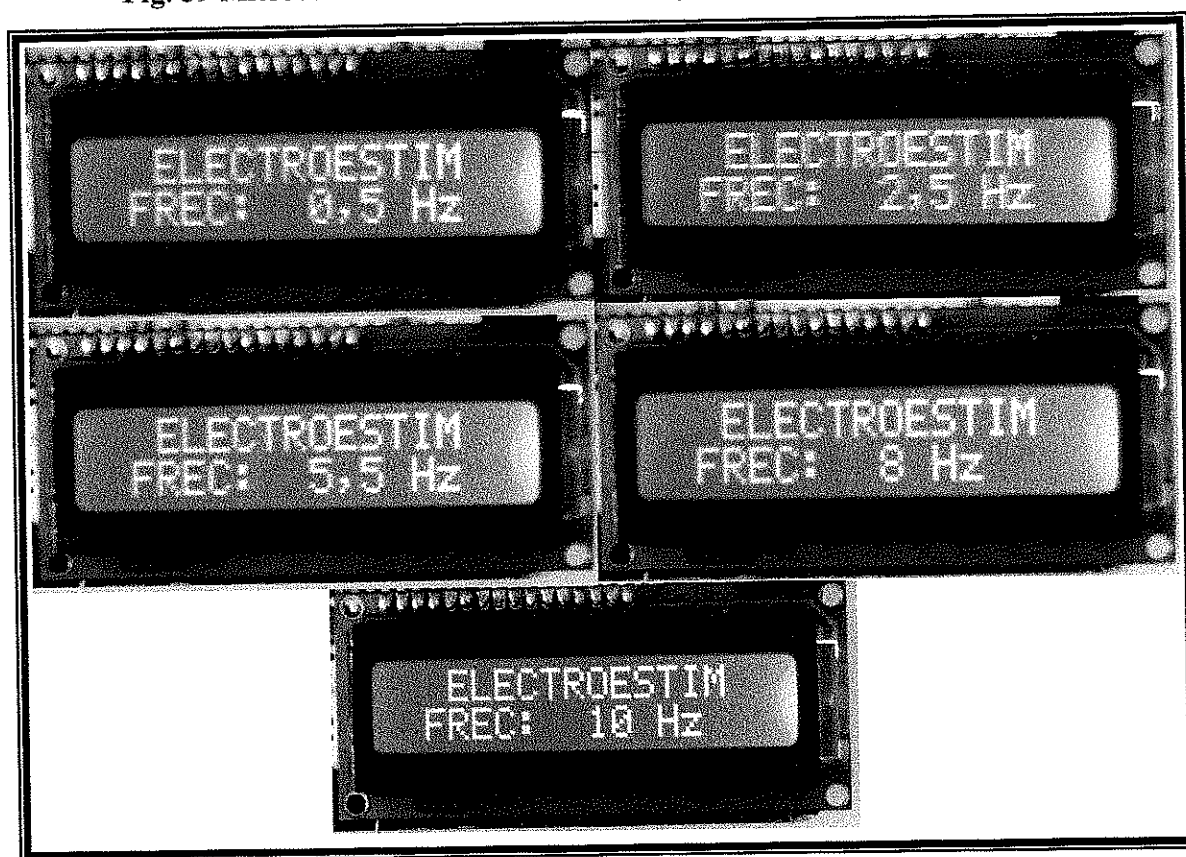


Fig. 60 Módulos LCD mostrando las distintas frecuencias del prototipo.

La segunda etapa del prototipo corresponde a la tarjeta de comunicación entre el dispositivo estimulador y el PC; para esto se usa un microcontrolador GP32. De éste se usan: el puerto B para la recepción de la dirección proveniente del dispositivo estimulador, el puerto D para generar la señal de activación del primer microcontrolador y el puerto E encargado de la comunicación serial con el PC

La siguiente figura muestra la configuración de los pines y sus funciones correspondientes.

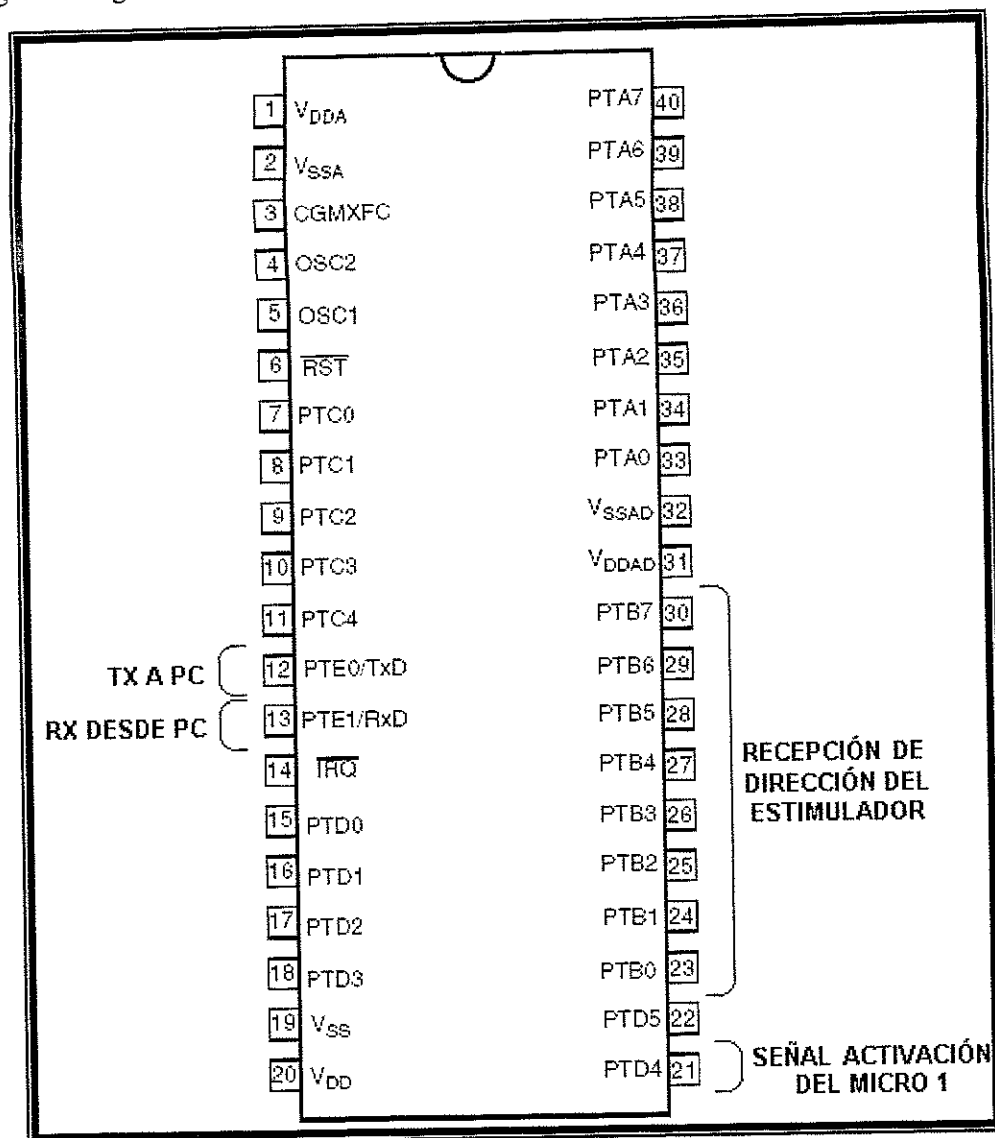


Fig. 61 Distribución de los pines en el microcontrolador dos especificando los pines usados.

El software sobre el cual se rige este microcontrolador sigue los parámetros del siguiente diagrama de flujo.

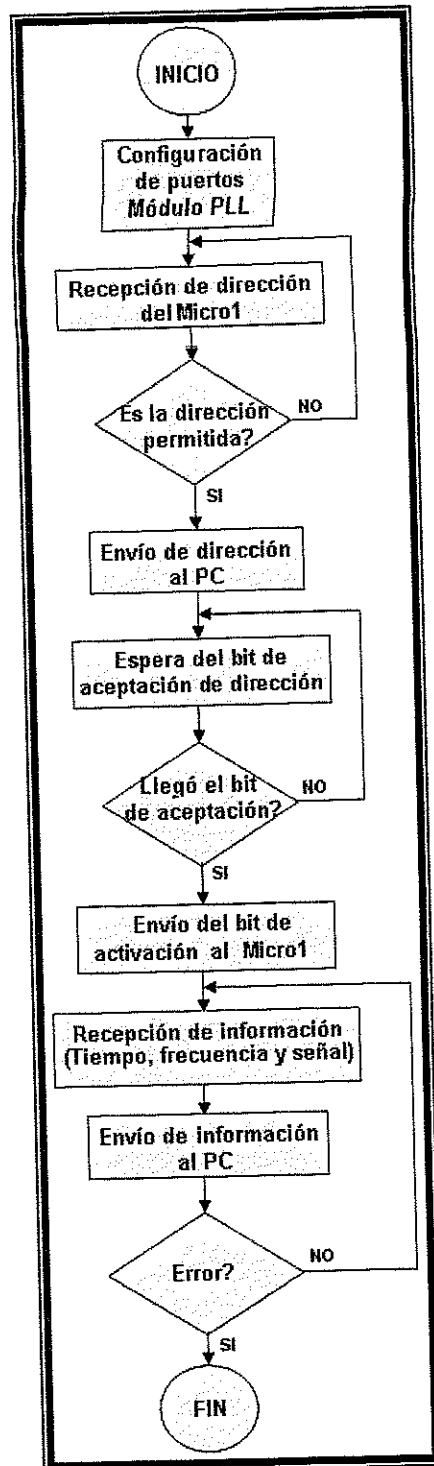


Fig. 62 Diagrama de flujo correspondiente al software del Microcontrolador dos.

La ejecución del software para este microcontrolador se efectúa primero configurando los puertos y el PLL para tener una buena sincronización entre el microcontrolador y el PC,

En el momento de recibir el bit de inicio proveniente del PC, se envía el bit de aceptación al dispositivo estimulador por medio del bit 4 del puerto D; recibe la información correspondiente al tiempo, frecuencia y señal del tratamiento, la cual es enviada al PC. Es importante aclarar que el programa finaliza al presentarse errores en cualquier parte del software.

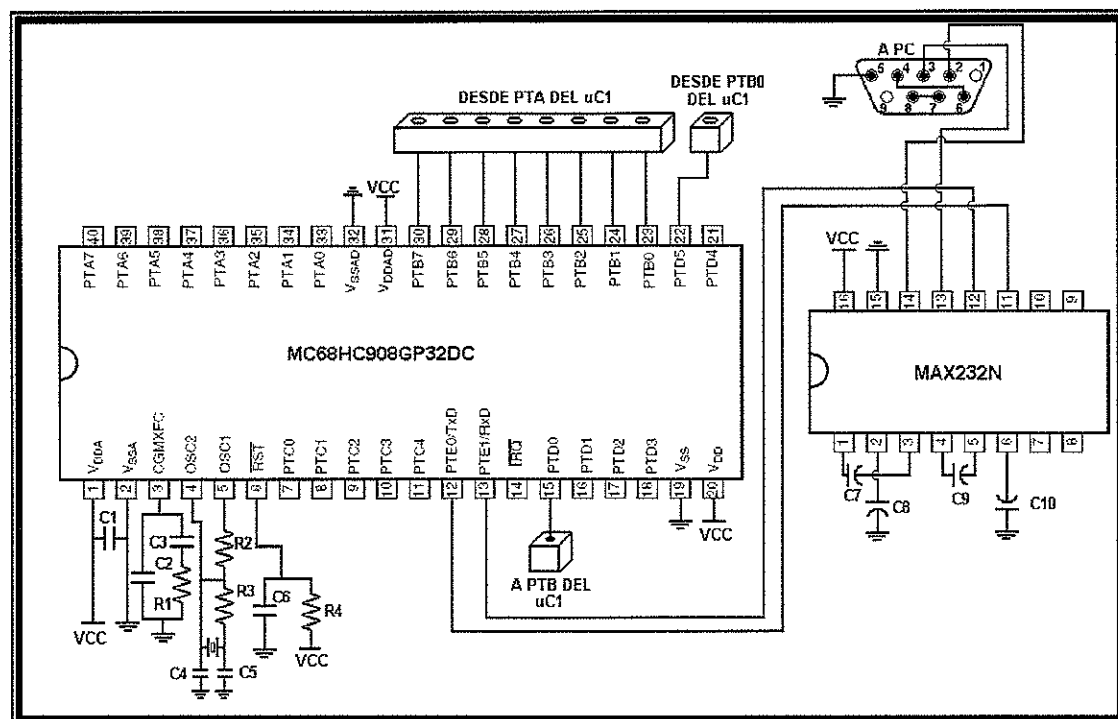


Fig. 63 Diagrama eléctrico de la conexión entre el microcontrolador 2 al MAX232N

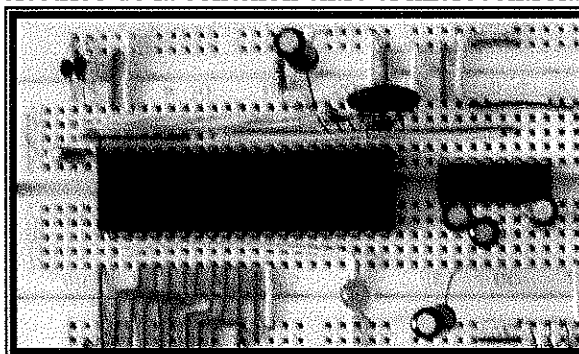


Fig. 64 Microcontrolador número dos encargado del sistema de comunicación con el PC.

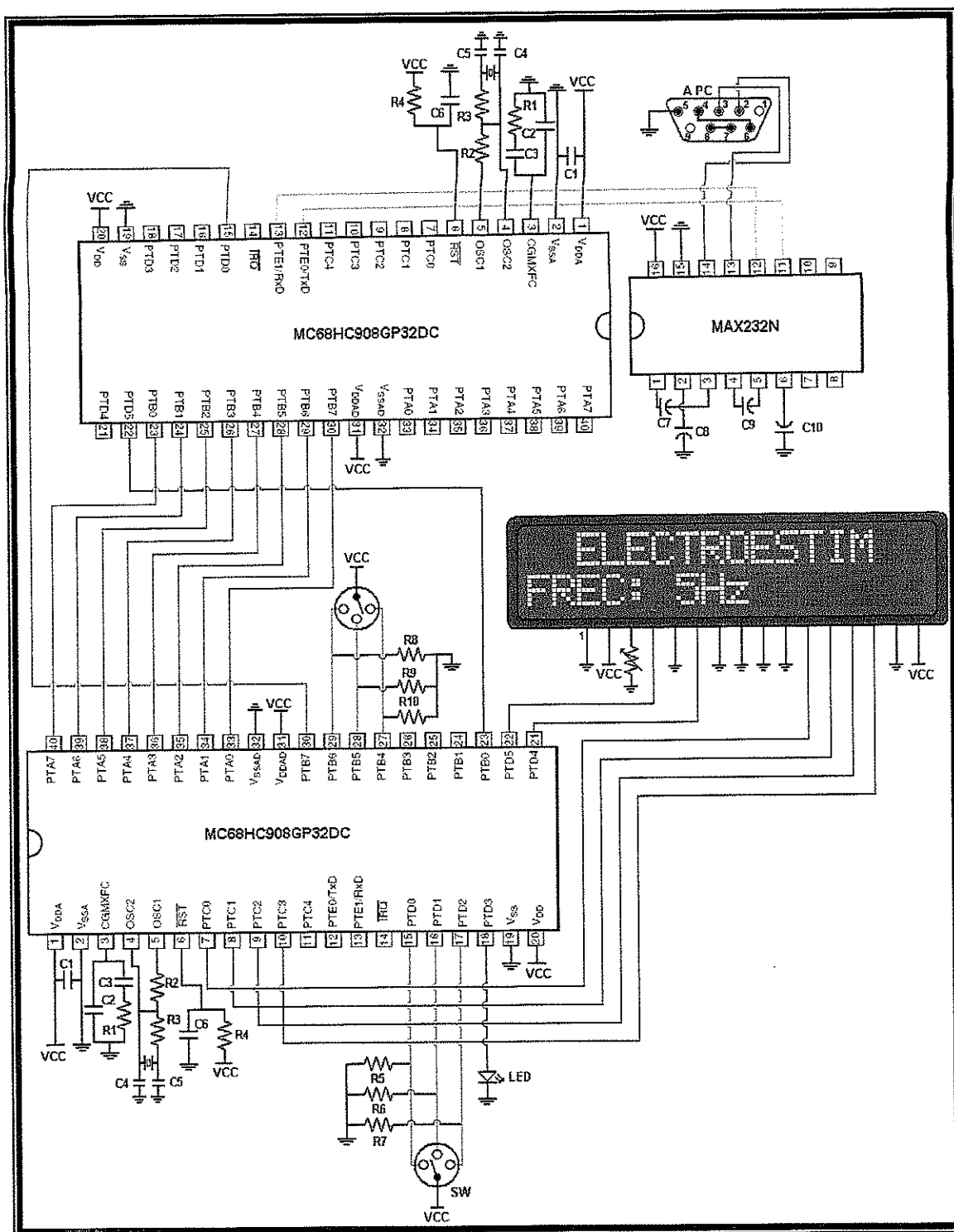


Fig. 65 Diagrama eléctrico completo del sistema de electroestimulación y monitoreo.

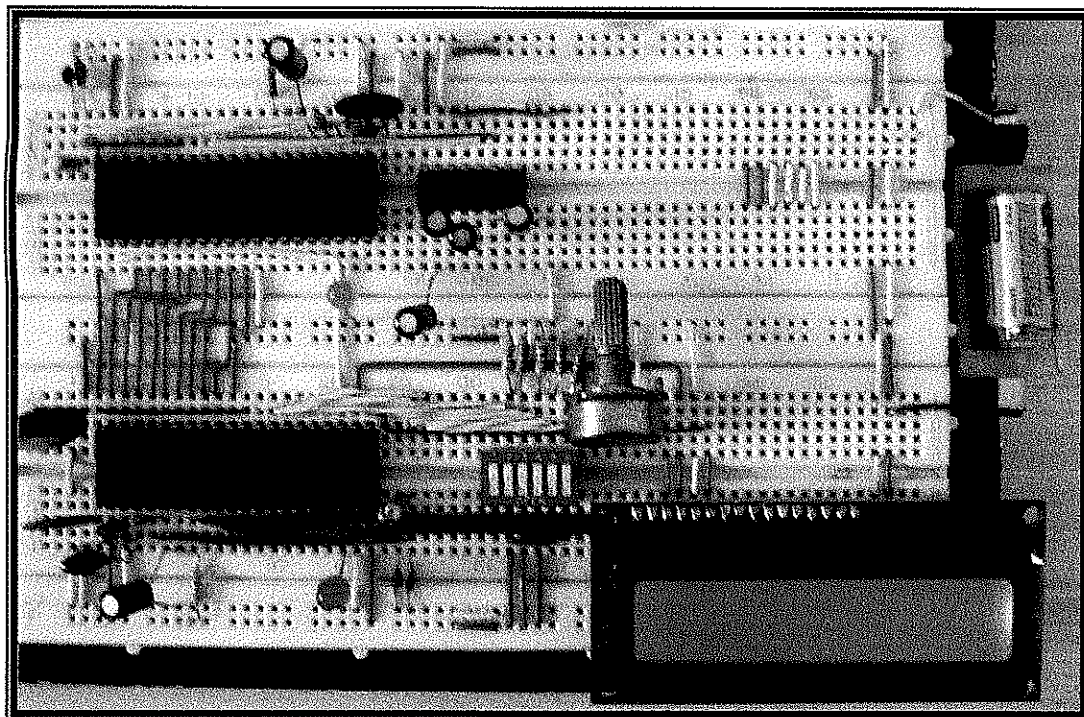


Fig. 66 Sistema completo.

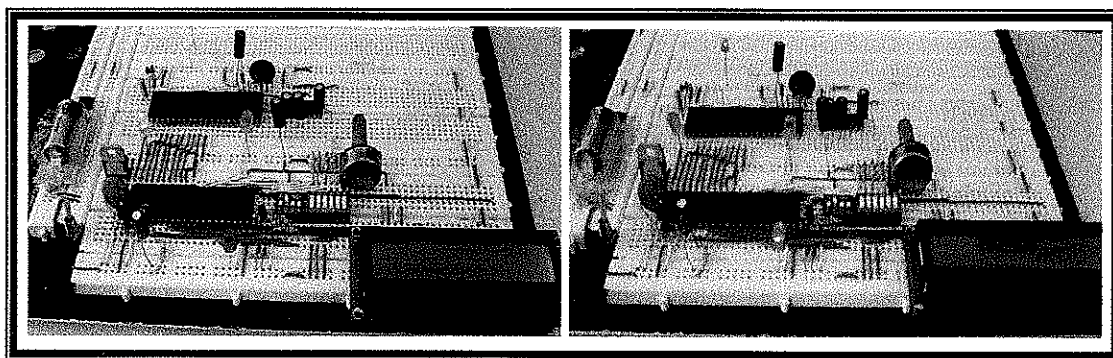


Fig. 67 Sistema en funcionamiento.

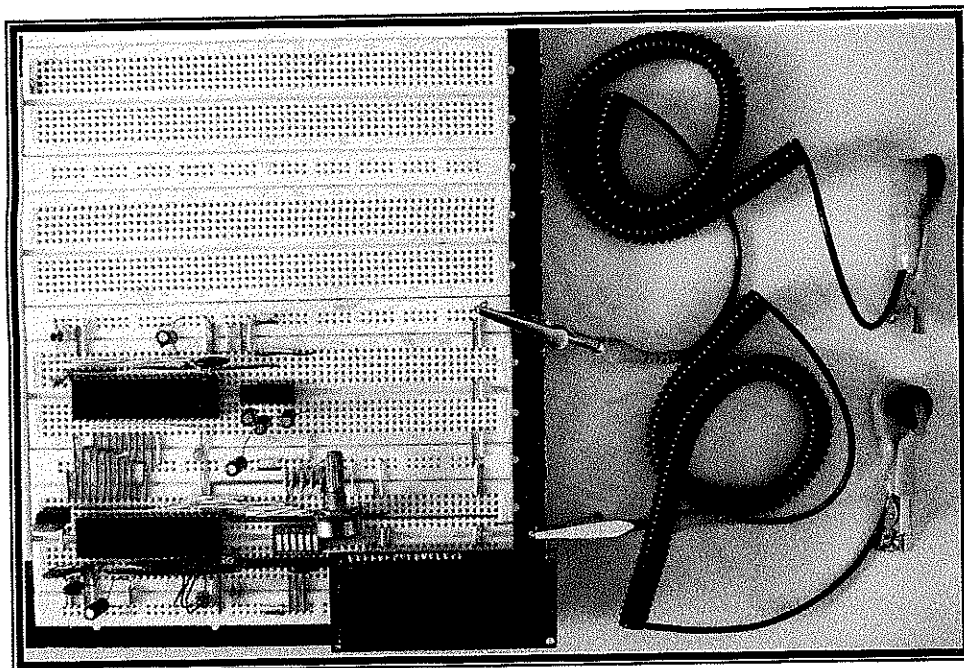


Fig. 68 Sistema con los electrodos.

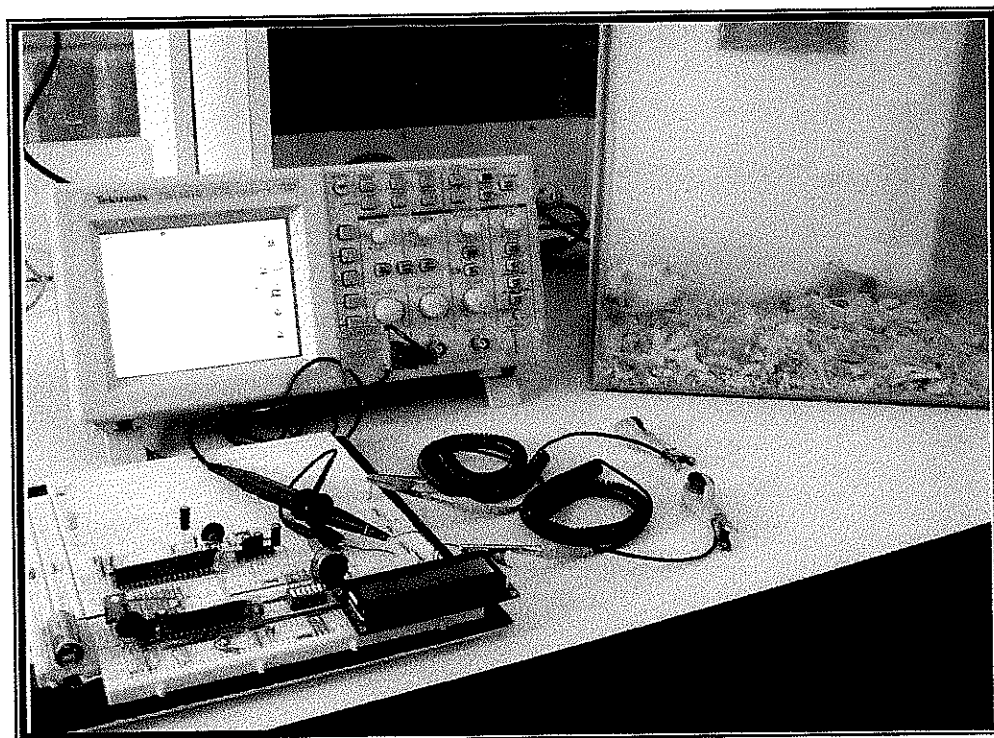


Fig. 69 Prueba con el osciloscopio.

TRAMA DE SUPERVISIÓN

Delimitador de Inicio	Dirección		Datos de Errores	Delimitador Final
	Computador	Estimulador		
10000001	XXXXXXX	10011001	XXXXXXX	10000001

Fig. 70 Trama de supervisión.

La trama de supervisión posee 5 datos de 8 bits, debido a que solamente se están realizando preguntas, sin generar variaciones. A continuación, se describen los diferentes campos que compone la trama de comunicación:

DELIMITADOR DE INICIO O CAMPO DE DELIMITACIÓN DE INICIO

Está compuesto por un dato de un byte de longitud, que tiene 6 ceros entre dos unos. El delimitador de inicio indica el comienzo de una trama, y sirve como patrón de sincronización para el receptor.

Delimitador de Inicio
10000001

Fig 71. Detalle del delimitador de inicio o campo de delimitación de inicio

CAMPO DE DIRECCIÓN

Está subdividido en dos campos, Computador y Estimulador, cada uno de un byte de longitud; estos campos indican cual es el equipo que se encuentra conectado, de acuerdo a una rutina de programación en cada dispositivo. La información contenida en estos campos, permite realizar una comunicación libre de colisiones, debido a que cada uno de los equipos tiene una dirección única.

Dirección	
Computador	Estimulador
XXXXXXX	10011001

Fig. 72 Detalle del campo de dirección

DELIMITADOR FINAL O CAMPO DE DELIMITACIÓN FINAL

Está compuesto por un dato de un byte de longitud, que tiene ceros entre dos unos. El delimitador de final, indica la culminación de una trama, y al igual que el delimitador de inicio, sirve como patrón de sincronización para el receptor.



Fig. 73 Detalle del delimitador final o campo de delimitación final

IMÁGENES OBTENIDAS DEL OSCILOSCOPIO POR *Open Choice Desktop*¹¹⁹

Por medio del osciloscopio se verificó cada una de las frecuencias generadas por el dispositivo estimulador, obteniendo las siguientes gráficas, tanto para CC (Corriente Continua) como para CA (Corriente Alterna).

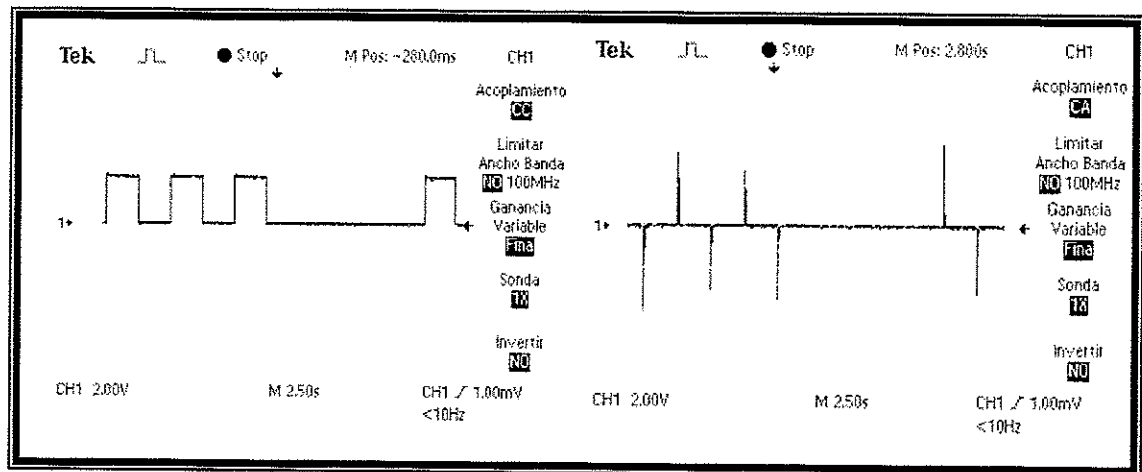


Fig. 74 Señal a 0.5 Hz en acoplamiento CC y CA

¹¹⁹ www2.tek.com/cmswpt/

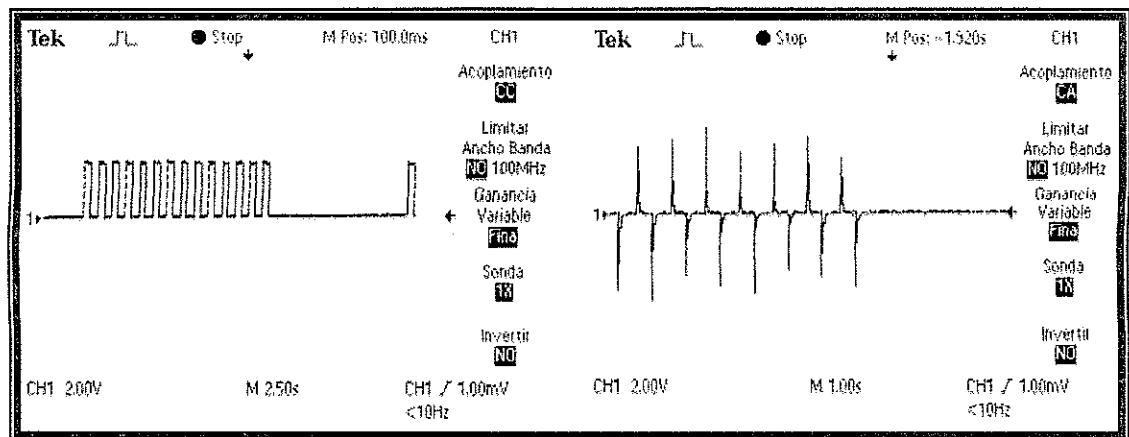


Fig. 75 Señal a 2.5 Hz en acoplamiento CC y CA

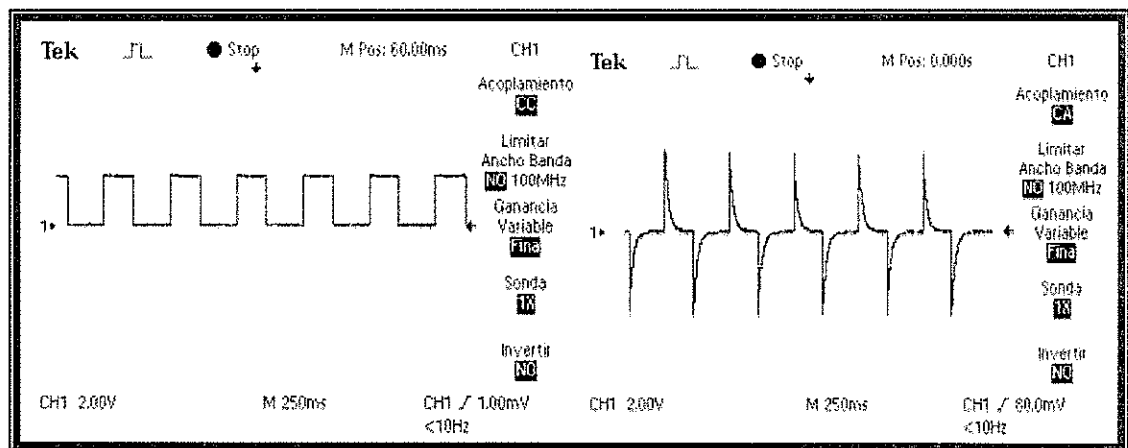


Fig. 76 Señal a 5.5 Hz en acoplamiento CC y CA

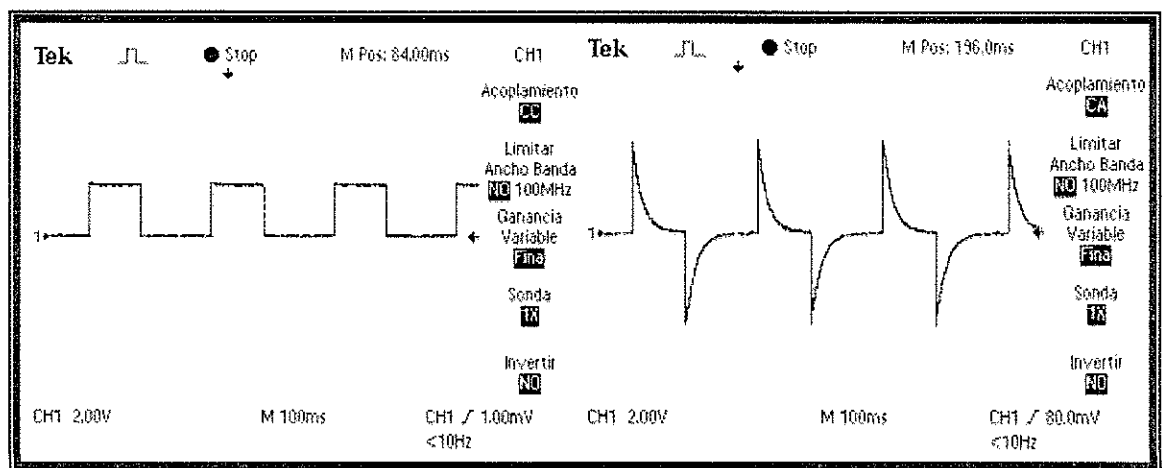


Fig. 77 Señal a 8 Hz en acoplamiento CC y CA

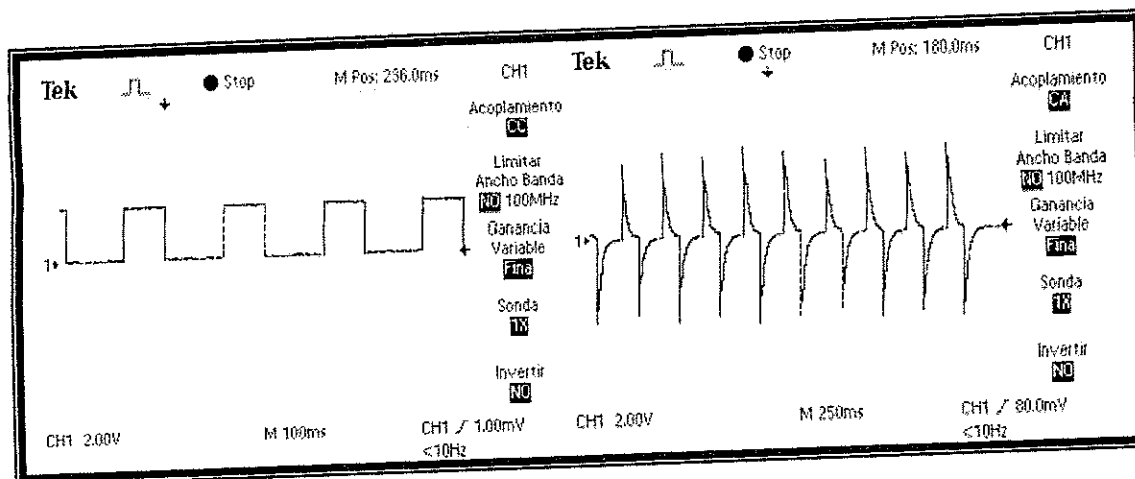


Fig. 78 Señal a 10 Hz en acoplamiento CC y CA

Las pruebas con el osciloscopio demuestran que las señales generadas cumplen con los requerimientos de frecuencia y tensión para ser aplicadas en este tipo de tratamiento.

PARTE IV

PRUEBAS DE LABORATORIO

11. RATONES DE LABORATORIO C57BL/6J

Para las pruebas de laboratorio usamos ratones de laboratorio, de la especie *Mus musculus*¹²⁰, que se utiliza para la investigación. Con frecuencia los ratones de laboratorio son blancos, y algunos son albinos.



Fig. 79 Ratones blancos C57BL/6J.¹²¹

Los ratones de laboratorio deben pertenecer a una cepa pura o endogámica¹²². Los individuos de una misma cepa llevan los mismos genes, por lo cual se facilita la comparación de los efectos de los diferentes tratamientos (fármacos, entorno físico, etc.) sin que se produzca confusión debido a las diferencias genéticas. La cepa más utilizada ha sido la C57, aunque existen disponibles muchas variedades, especialmente desde el desarrollo de técnicas de manipulación de genes que han provisto una gran cantidad de cepas con modificaciones genéticas particulares.¹²³

Algunas investigaciones particulares pueden requerir de una especie de ratón diferente a “*Mus musculus*,” por ejemplo, en 2004 unos investigadores de la Universidad de Emory utilizaron los ratones de las praderas (*Microtus ochrogaster*) y los ratones de los pantanos (*Microtus pennsylvanicus*) para estudiar un gen relacionado con el comportamiento monógamo.

Las características que han hecho del ratón de laboratorio el modelo biológico y biomédico más utilizado en las investigaciones científicas son:

1. Fácil manejo
2. Tamaño apropiado para la crianza y manipulación
3. No requieren demasiados cuidados.

¹²⁰ El Consorcio de la Secuenciación del Genoma del Ratón publicó en Diciembre de 2002 la secuencia del genoma y el análisis genético de la cepa C57BL/6J del ratón.

¹²¹ *C57BL/6J*, abreviada como C57BL/6 o *black 6* es la cepa endogámica de ratón de laboratorio más ampliamente usada para ser manipulada genéticamente en el estudio de las enfermedades humanas.

¹²² **Endogamia.** (De *endo-* y *-gamia*). *Biol.* Cruzamiento entre individuos de una raza, comunidad o población aislada genéticamente.

¹²³ Meraz Ríos Marco Antonio y Sánchez Torres Carmen, *Animales Modificados Genéticamente. La Herramienta del Futuro*.

4. Tienen un sistema inmune similar al de los seres humanos.
5. Tienen un alto número de crías.
6. Poseen un breve período de gestación (19-21 días) y rápido destete.
7. Las hembras producen un gran número de óvulos, los cuales al ser fecundados son muy resistentes.
8. Al ser mamíferos euterios¹²⁴, al igual que el hombre, tienen un genoma muy similar a los humanos.

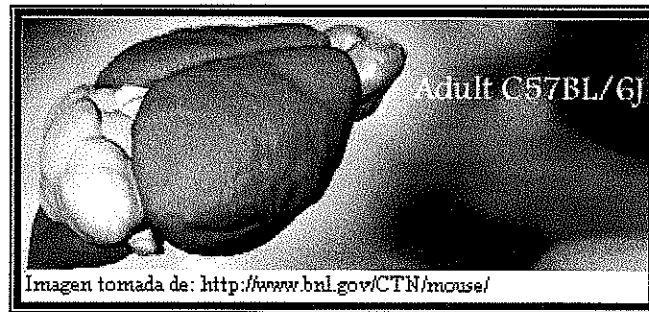


Fig. 80 Tomografía por emisión de positrones (PET) del cerebro de un ratón blanco C57BL/6J.

FICHA TÉCNICA

Orden: Rodentia.

Familia: Múridos. Subfamilia: *Murinos*

Género: *Mus*

Especie: *Mus domesticus* (Rutty, 1772) = *Mus musculus domesticus*.

Subespecies presentes: Una única especie en la península ibérica e islas.

Longitud de la cabeza y cuerpo, sin incluir la cola: entre 7 y 11 cms.

Longitud de la cola: de 8 a 15 cms.

Peso: De 15 a 20 gramos.

Status de la especie: No amenazada.

¹²⁴ *Euterio*, *ria*: adj. y *m. placentario*, infraclase de mamíferos.

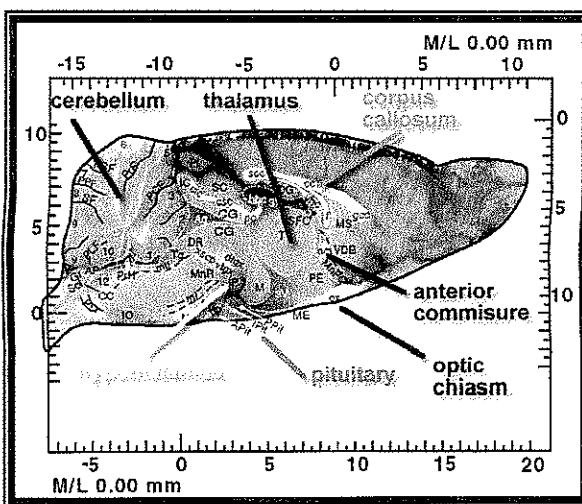


Fig. 81 Imagen de resonancia magnética del cerebro de un ratón blanco C57BL/6J.

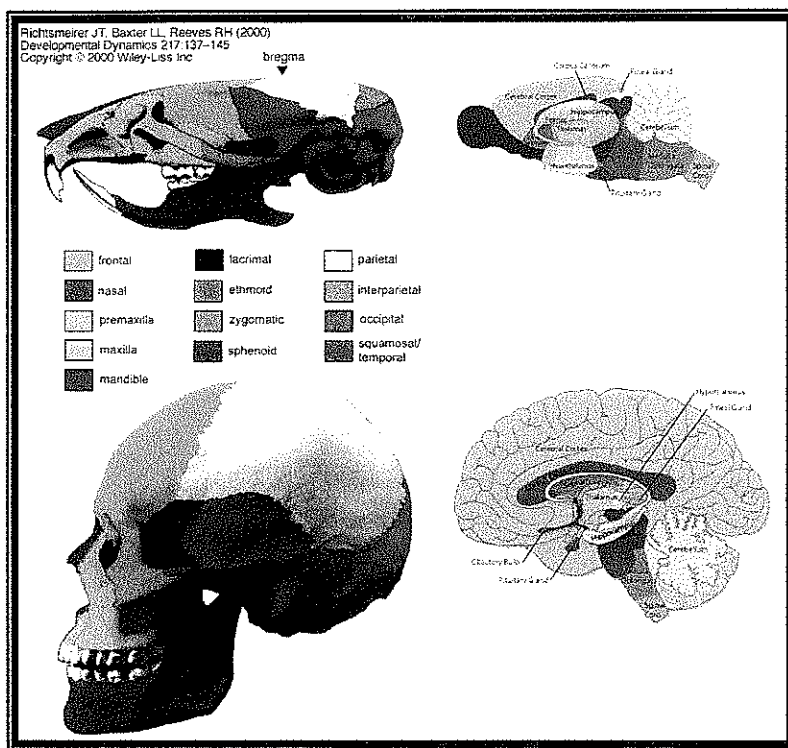


Fig. 82 Comparación morfoanatómica del cerebro humano y del ratón.

Después del estudio morfológico y anatómico de los ratones blancos de la cepa C57BL/6J, comparándolo con el símil que se hace en la figura 88, procedemos a la experimentación con el prototipo del estimulador analizando detalladamente el comportamiento y específicamente el ritmo cardíaco de los ratones para su comparación antes y después de la estimulación.

En las siguientes figuras se muestran las condiciones en las que se encuentran las ratonas de 2 meses después de mantenerse lo más calmadas posible, así que el ritmo cardíaco fue de 280 pulsaciones por minuto aproximadamente.

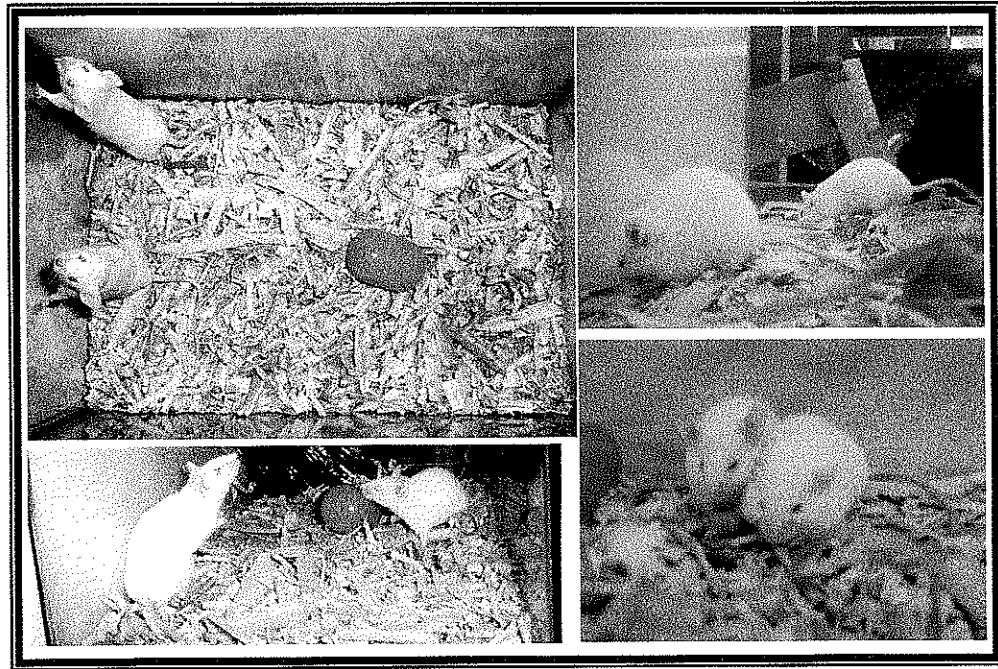


Fig. 83 Ratones blancos en su hábitat.

Después se procedió a encerrar a uno de los ratones en un espacio más pequeño y se le alteró con el fin de aumentar sus niveles de stress para poder comparar con el otro ratón. Las perturbaciones a las cuales fueron expuestas fueron de tipo lumínico mediante el uso de una linterna colocándosela de cerca, encendiendo y apagándola, sonoro con música a alto volumen, y vibracional con choques a las paredes del vidrio donde se encontraban.

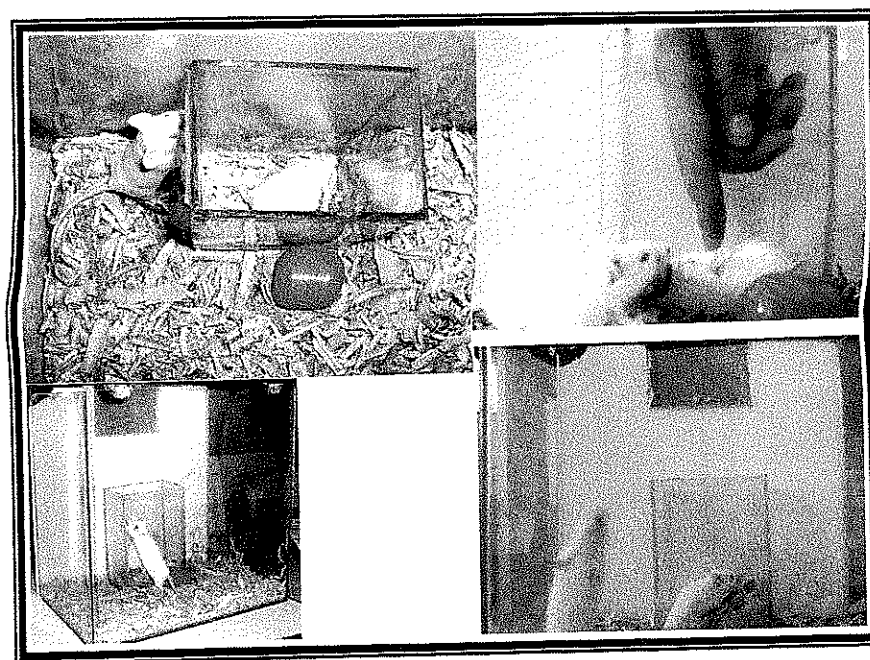


Fig. 84 Se encierra a una de los ratones dentro de una caja más pequeña.

Después se llevó a cabo la aplicación de la señal del estimulador al ratón más estresado a una frecuencia de 0.5 Hz por un lapso de 10 minutos, y se dejó al ratón en la caja observando su comportamiento en las dos horas siguientes a la estimulación.



Fig. 85 Conexión de los electrodos a las orejas de los ratones.

Tabla. 11 Medición de las tasas cardíacas a las distintas frecuencias del prototipo.

FRECUENCIA (Hz)	PULSACIONES POR MINUTO (Previa)	PULSACIONES POR MINUTO (1 Hora después)	PULSACIONES POR MINUTO (2 Horas después)
0.5	560	350	280
2.5	490	350	280
5.5	560	490	420
8	490	420	350
10	490	490	420

Se aplicaron los 5 niveles de frecuencia correspondientes a la relación de frecuencias entre los estados y las fases (ver **Tabla. 1**), en los dos ratones para comparar su comportamiento y tomar mediciones de las pulsaciones por minuto previa a la estimulación, luego una hora después y por último pasadas dos horas.

Se logró indicar que a frecuencias menores, los efectos de la estimulación eran más notorios en cuanto al cambio de la frecuencia cardíaca; a partir de la información de la **Tabla 1** y la **Figura 6** se puede deducir que la estimulación a frecuencias inferiores de 10 Hz, el sistema nervioso responde con estados de relajación.

Los tiempos de estimulación variaban con respecto a los cambios de comportamiento que se observaron, así, se concluyó que, por el acople de impedancias medida por multímetro y por osciloscopio, los electrodos que se fabricaron en el laboratorio no presentaban las características óptimas para un perfecto desempeño del prototipo.

Entonces se dedujo que la necesidad de los electrodos de haluro de plata es de gran importancia para garantizar el buen funcionamiento del sistema.

En los últimos años, se han de destacar a los antidepresivos y la inhibición inducida por aumento de la neurogénesis adulta en un posible papel de la plasticidad neuronal en el tratamiento de los trastornos afectivos. A diferencia del tratamiento farmacológico antidepresivo había TDCS en nuestras investigaciones con animales.

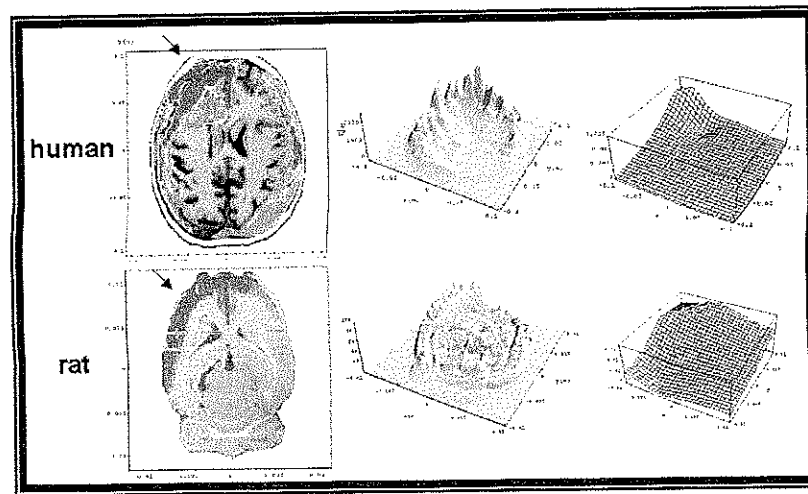


Fig. 86 TDCS: Imagen reconstruida a partir de imágenes de resonancia magnética, distribución de densidad de la actividad de la corteza prefrontal dorsolateral izquierda, en la rata y el cerebro humano.

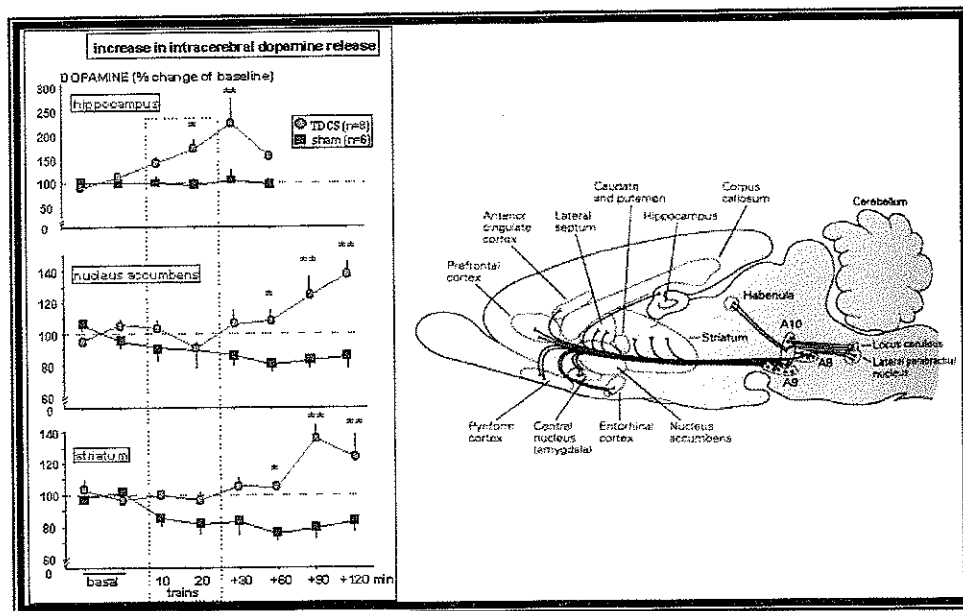


Fig. 87 Comportamiento de la TDCS en comparación con la simulación.

Efectos de los trenes de pulso de la estimulación transcraneal (círculos) y la estimulación simulada (cuadros) en el contenido de dopamina aplicados de forma consecutiva en el hipotálamo.

Mecanismos

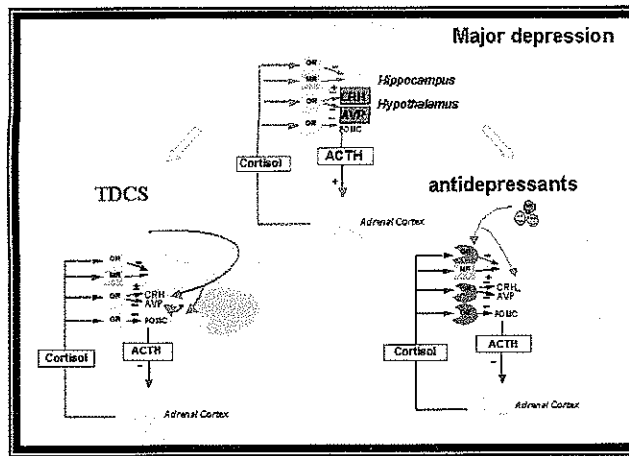


Fig. 88 Comparación entre los mecanismos de acción de los antidepresivos y la TDCS.

Posibles vías de los efectos de la TDCS y los fármacos antidepresivos de acuerdo a la hipótesis de los receptores de corticosteroides y la disregulación de la función HPA en la depresión. CRH y vasopresina son hipersecretados en los pacientes que sufren de depresión mayor según el cual la señalización de los receptores de corticosteroides se altera. A largo plazo la TDCS es capaz de atenuar el estrés inducido por la actividad del sistema HPA posiblemente a través de cambios de la regulación neuroendocrina en el hipotálamo y el hipocampo.

Se estudiaron los efectos de la TDCS (0.5 Hz, 2.5 Hz, 5.5 Hz, 8 Hz, 10 Hz,) sobre el cerebro de ratas, 20 segundos después de su aplicación. Encontramos un aumento significativo en la concentración de dopamina en el estriado y el hipocampo, y una disminución en la corteza frontal acompañados por una disminución significativa en la tasa de metabolismo de la dopamina en el estriado y el hipocampo, y un aumento en la corteza frontal. A diferencia de la dopamina, las concentraciones de serotonina (5-HT) y de ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) se encontraron aumentadas en el hipocampo, pero no en otras regiones; y su tasa de metabolismo (vista por la relación 5-HIAA/5-HT) no se vio afectada. No se encontró ningún cambio en las concentraciones de norepinefrina.

Todo lo anterior expresado por los cambios de comportamiento y las tasas de ritmos cardiacos. La importancia de estos hallazgos radica en que diferentes estudios han mostrado cambios similares en la concentración de monoaminas, y las pruebas de laboratorio exponen la efectividad del tratamiento con estimulación eléctrica por corriente directa.

CONCLUSIONES

En los últimos años los investigadores han comenzado a evaluar el papel de la frecuencia de estimulación y los resultados sugieren que valores de amplitud menores a las usadas inicialmente pueden tener los mismos o mejores resultados, con un riesgo menor de efectos secundarios.

En un estudio controlado se demostró la efectividad de TDSC a 1 hz sobre la corteza prefrontal dorsolateral derecha, los pacientes fueron randomizados en dos grupos, el primero recibió una frecuencia de cinco hercios, y el segundo a 20 hz, durante dos semanas de tratamiento. Aunque los dos grupos mostraron una respuesta favorable, mayor número de pacientes respondieron a cinco hercios.¹²⁵ En una revisión del Dr. *Jorge Augusto Franco López*¹²⁶ se concluye que no hay evidencia fuerte que soporte el beneficio de la TDSC en el tratamiento de la depresión, aunque no se puede descartar la posibilidad de que tenga algún beneficio.

Desde su introducción en 1985, la TDCS ha presentado un rápido crecimiento, el cual se ha visto reflejado en un mayor conocimiento de sus mecanismos neurobiológicos, lo que a su vez ha llevado a su aplicación en áreas diferentes a las inicialmente propuestas. Esta técnica ha mostrado ser biológicamente activa y tener la capacidad de modular e influenciar la excitabilidad del sistema nervioso central. Es una herramienta potencial, no sólo en la investigación y diagnóstico, sino también en el tratamiento de diferentes trastornos neuropsiquiátricos. Hasta la fecha se han realizado más de 200 estudios de TDCS en trastorno obsesivo compulsivo, trastornos del movimiento, esquizofrenia, trastorno de estrés post-traumático, epilepsia, manía y depresión, mostrando hasta el momento resultados positivos.¹²⁷

La consolidación de una nueva línea de investigación en el área biomédica permitió la unión del Control y la Instrumentación médica revelando el uso de las tecnologías en la medicina, donde el estudio y la aplicación de conocimientos de especialistas en diferentes ramas tecnológicas se unen y se enfocan para solucionar una problemática real con un alto contenido social. Es imprescindible resaltar la generación de aplicaciones tecnológicas cuyo diseño, e implementación para tratamiento médico capaz de estimular ciertas zonas del cerebro humano con el fin de prevenir y corregir trastornos mentales leves frecuentes, en poblaciones específicas.

¹²⁵ http://findarticles.com/p/articles/mi_m5DYC/is_20_7/ai_n17213194/pg_10

¹²⁶ **Jorge Augusto Franco López.** Profesor asociado de Psiquiatría, Universidad Autónoma de Bucaramanga (UNAB)-Grupo de Neuropsiquiatría; médico psiquiatra, Universidad El Bosque; fellow en Neuropsiquiatría, University of Illinois.

¹²⁷ http://www.alpha-stim.com/languages/espanol_SCS.html

Dentro de estos, el campo más estudiado y el que ofrece resultados más prometedores, es en el tratamiento de la depresión y el estrés; sin embargo se necesita aún mayor investigación y conocimiento antes que esta tratamiento se pueda ver como parte integral del arsenal terapéutico usado para tratar la depresión. Un punto importante a establecer en el futuro es mirar cuáles serían los parámetros óptimos al aplicar la TDCS. Al respecto todavía hay muchos interrogantes por resolver. ¿Cuál es la intensidad y frecuencia *óptima* para los diferentes trastornos?, ¿En que región del cerebro se debe aplicar la EMT de acuerdo al diagnóstico?, ¿Qué esquema terapéutico se debe usar? ¿Qué población de pacientes se beneficia más?, etcétera.

Los anteriores interrogantes abren la puerta para futuras investigaciones en el campo de la electromedicina, así que no se debe desconocer que la *Instrumentación Médica* es una de las áreas más prometedoras entre las que nos ofrece la Ingeniería Electrónica.

ANEXO 1.

MANUAL DE USUARIO

ESTIMULADOR TRANSCRANEAL



Equipo Tipo B. Este estimulador funciona exclusivamente con batería interna de 6 V.



Es importante leer este manual detalladamente.

Bajo ninguna circunstancia debe conectar los cables conductores en los contactos eléctricos, esto puede resultar en una descarga eléctrica severa ó quemaduras, si los cables principales están conectados al estimulador.

El *Electroestim TDCS* es el prototipo de un instrumento médico de precisión que se utiliza para el manejo de la ansiedad, la depresión y el insomnio, entre otros trastornos. Este es un tratamiento no-invasivo, que provee una alternativa a los medicamentos, particularmente para aquellos trastornos que requieren tratamientos a largo plazo. A diferencia de algunas medicinas, el uso del *Electroestim TDCS* proporciona a las personas una sensación de relajación, al mismo tiempo que permite mantener la mente alerta. Después de una sesión de tratamiento se puede continuar con las actividades cotidianas, ya que no se presentan efectos restrictivos.

La corriente es aplicada a través de electrodos de pinza, los cuales se colocan en los lóbulos de las orejas. Durante el tratamiento, debido al flujo de la corriente en microamperios, es posible sentir una ligera sensación de cosquilleo como resultado de la estimulación.

El tratamiento por medio de éste sistema puede complementarse con otro tipo de tratamiento médico ó psicoterapia recomendado por su doctor. El *Electroestim TDCS* no interferirá con otros tratamientos.

El *Electroestim TDCS* es un aparato de muy fácil uso. Es muy importante leer el manual completo antes de usarlo, asegurarse de seguir sus instrucciones y las recomendaciones de su doctor.

Descripción

El *Electroestim TDCS* fue desarrollado por tres estudiantes de Ingeniería Electrónica de la Universidad Santo Tomás de Tunja integrantes de un grupo de investigación después de un arduo estudio de 2 años y medio. Este sistema genera una corriente de onda unipolar, de

forma cuadrada modificada, con selector de 5 frecuencias de 0.5, 2.5, 5.5, 8 y 10 pulsaciones por segundo (Hz.).

El *Electroestim TDCS* es pequeño, compacto y ligero; su diseño permite que el tratamiento se pueda proporcionar en la oficina, en la clínica u hospital, así como en casa, mediante un protocolo de tratamiento recomendado por un médico o experto en salud.

Los controles son simples y sencillos de operar. Un contador de intervalos de tiempo asegura, aún si uno está distraído o se queda dormido, que el tiempo de tratamiento se cumpla sin tener que estar pendiente de un reloj. La cantidad de corriente puede ser fácilmente modificada para obtener un máximo de efectividad y confort.

Cómo utilizar el *ELECTROESTIM TDCS*.

1. Limpiar la piel – Los lóbulos de las orejas deben limpiarse muy bien con agua y jabón, dejando secar antes de colocar los electrodos.
2. Conectar los electrodos de clip al *Electroestim TDCS* - Insertar el conector del cable del electrodo clip dentro de la salida del *Electroestim TDCS*.
3. Colocar los electrodos- En la porción más alta de cada lóbulo de las orejas. Se deben usar siempre los dos electrodos para completar el circuito eléctrico.
4. Establecer la frecuencia, prender el aparato y ajustar los electrodos –A continuación presione el botón de encendido. La pantalla LCD comenzará a contar de manera regresiva. El tiempo de tratamiento recomendado es de 20 a 60 minutos, a menos que el médico o experto en salud dé instrucciones diferentes. **Es indispensable disminuir inmediatamente la intensidad si el cosquilleo se vuelve incómodo ó si se desarrollan mareos ó náuseas.**
5. Relajarse – Es importante estar en una posición cómoda -ya sea sentado o acostado para poder disfrutar de los beneficios de la relajación que proporciona el *Electroestim TDCS*. Al finalizar, el ciclo cronometrado hará que el aparato se apague automáticamente.

Es recomendable que el tratamiento se aplique diariamente durante las dos primeras semanas. Posteriormente, continuar 3 veces por semana o seguir las instrucciones del médico.

Instrucciones para el cuidado de la piel

1. Aplicar los electrodos solamente en la piel seca, limpia y sin excoiraciones.
2. Antes de colocar y después de retirar los electrodos, limpiar muy bien la piel con agua y un poco de jabón. Enjuague y permita que seque completamente.
3. El exceso de vello en el área a tratar debe de ser apartada, pero no rasurada.
4. Si se presentan irritaciones en la piel, discontinuar el tratamiento y consultar al médico.

Efectos y beneficios

En general, la reducción de la ansiedad, se experimenta inmediatamente después de un tratamiento. Sin embargo, en algunos casos, los efectos se sienten hasta después de algunas horas o incluso, hasta después de un día completo. El control de la depresión y/o insomnio se siente, generalmente, después de 1 a 3 semanas de tratamiento diario.

Sólo después de que el problema esté bajo control, el uso del *Electroestim TDCS* se empieza a administrar 3 veces por semana, tiempo suficiente para mantener resultados óptimos. Después de un tratamiento con el *Electroestim TDCS*, las personas obtienen rápidamente una sensación de relajación, al mismo tiempo que, un estado de alerta enfocado.

Normalmente, todo lo que se necesita para controlar de manera efectiva la ansiedad, la depresión y/o el insomnio es una sesión de 20 minutos al día. El tratamiento por medio del *Electroestim TDCS* también puede ser usado como complemento de algún otro tratamiento médico por medio de fármacos o como complemento de la psicoterapia.

Para las personas que tienen problemas para dormir, el *Electroestim TDCS* debe ser utilizado por lo menos 3 horas antes de acostarse, porque el estado de alerta al que induce el aparato puede llegar a interferir con el sueño. Después del tratamiento, se puede continuar con las actividades cotidianas, sin ninguna limitante.

Sin embargo, se han observado casos en los que la persona puede llegar a experimentar un estado de euforia o relajación tan profunda que, prácticamente, podrían imposibilitarla para llevar a cabo tareas que implican algún riesgo o peligro, principalmente, si su estado mental y/o físico está comprometido; como por ejemplo: manejar un automóvil u operar una maquinaria pesada. Es importante considerar que este efecto puede durar varias horas después de que haya terminado el tratamiento.

Hasta el momento existen más de 125 estudios de investigación sobre el uso de la electroterapia craneal en humanos y más de 29 estudios en animales. En ninguno de estos estudios se ha reportado algún efecto secundario no deseable.

Algunos síntomas desagradables que podrían llegar a presentarse incluyen: dolor de cabeza, irritaciones en la piel en el lugar exacto donde se colocaron los electrodos ó una sensación de mareo. Si se presenta una sensación de pesadez, se recomienda continuar con el tratamiento por lo menos 2 minutos después de que ésta desaparezca.

Indicaciones: La tecnología de electroterapia de estimulación craneal *TDCS* está siendo sujeta continuamente a rigurosos estudios y evaluaciones por la comunidad médica internacional. Los resultados de estas investigaciones a la fecha indican que, *TDCS* es un tratamiento efectivo a corto y largo plazo, aplicable a una variedad de problemas incluyendo el manejo de la ansiedad, la depresión y/o el insomnio.

En muchos casos, no se requiere de ningún otro tratamiento terapéutico asociado al del *TDCS*. Así como con cualquier intervención terapéutica, no todas las personas responderán de igual manera al tratamiento por medio del *TDCS*. **Las diferencias en la respuesta y el grado de eficacia variarán de acuerdo a la naturaleza del problema que se está tratando, a la salud general de la persona.**

Contraindicaciones: El equipo *Electroestim TDCS* está en fase de prueba, sin embargo su uso es muy seguro; sin embargo, no se recomienda utilizarlo en personas que usan un marcapasos ya que puede afectar el funcionamiento de éste (particularmente marcapasos de tipo de demanda).

Precauciones:

- a) Exclusivamente para uso externo.
- b) No permita a los niños usar ó manejar este aparato sin la supervisión de un adulto.
- c) No es conveniente operar vehículos ni maquinaria pesada que pueda representar algún riesgo durante y, en algunos casos, varias horas después del tratamiento.
- d) Así como tampoco se ha establecido la seguridad del tratamiento durante el embarazo.
- e) Del mismo modo, ha habido reportes en donde se ha observado que la presión sanguínea disminuye debido a la terapia de electroestimulación craneal. Por lo que es aconsejable tomar las precauciones necesarias mientras se utiliza el *Electroestim TDCS* conjuntamente con algún medicamento para bajar la presión arterial.

Efectos secundarios no deseables: Por lo general, los efectos secundarios no deseables son mínimos y auto limitados. Un tratamiento prolongado por medio de *TDCS* utilizando niveles muy altos de estimulación, superiores a los requeridos, puede llegar a causar mareos o nauseas; que pueden durar desde horas hasta días enteros.

La aplicación del tratamiento antes de dormir puede causar dificultades para conciliar el sueño, debido a un aumento en el estado de alerta. Se recomienda que *TDCS* se utilice por lo menos 3 horas antes de ir a la cama. También podrían presentarse reacciones de hiperexcitación y ansiedad aumentada.

Si el *Electroestim TDCS* no logra controlar la ansiedad, la depresión y/o el insomnio dentro de 3 semanas de tratamiento continuo, se recomienda discontinuar su uso y consultar al médico ó experto en la salud.

Cambiar la batería.

ANEXO 2.

Un panorama nacional de la salud y enfermedad mental en Colombia: INFORME PRELIMINAR¹²⁸

Estudio Nacional de Salud Mental, Colombia, 2003
Estudio Nacional de Salud Mental (ENSM)

Dr. Luis Carlos Gómez Serrano
Director Ejecutivo de la Encuesta

Dr. José A. Posada Villa
Gestor e Investigador Principal

Estudio contratado con la Fundación FES Social
Convenio de cooperación número 000176/2002

El Estudio Nacional de Salud Mental en el contexto internacional

La Carga Global de la Morbilidad (1990)

- La inclusión de indicadores de discapacidad, además de los de mortalidad, cambió la manera de ver las enfermedades y colocó a los trastornos mentales como una prioridad de salud pública.
- 5 de las 10 primeras causas de discapacidad a nivel mundial son psiquiátricas
- La depresión unipolar ocupa el primer lugar mundial en discapacidad

La iniciativa de Salud Mental Mundial 2000 (OMS)

- Evaluar la situación actual de la enfermedad mental en países con diferentes niveles de desarrollo
- Determinar las necesidades de atención
- Orientar las políticas de salud pública en este tema

¹²⁸ <http://www.psiquiatriabiologica.org.co/documentos/PRESENTACION%2004-03-04.pdf>

Objetivos del Estudio en Colombia

Pretende dar respuesta a:

- ¿Qué tan extendida está la enfermedad mental en el país?
- ¿Cuáles son los trastornos más importantes y quiénes los padecen?
- ¿Existen variaciones regionales?
- ¿Cómo se distribuye en los diferentes grupos de la población?
- ¿Cómo se hace uso de los servicios?
- ¿Qué tanta discapacidad está asociada con los trastornos mentales?

Método

Muestra:

Diseño probabilístico, multietápico y estratificado a nivel nacional

Población:

Población urbana, 18 – 65 años de edad, hogar fijo

5526 hogares

4544 entrevistas completas de adultos.

Tasa de respuesta: adultos= 87.8%.

Procedimiento:

Se entrenó a 11 supervisores locales y 39 encuestadores para realizar las entrevistas cara a cara con una computadora portátil en hogares, duración promedio 1h.44 min. (>3h.16min; <30 min.)

El equipo de investigadores supervisó el trabajo de campo en todas las regiones del país, con el fin de retroalimentar a los encuestadores y supervisores. La producción semanal fue analizada para asegurar el control de la calidad.

Instrumento

CIDI versión 15 Composite Internacional Diagnostic Interview

Trastornos que evalúa la CIDI

- Depresión
 - Episodio depresivo mayor
 - Distimia
 - Bipolar
- Manía
- Ansiedad
 - Ansiedad generalizada
 - Trastorno de angustia (pánico)

- Fobia social
- Fobia específica
- Agorafobia
- Infancia/adolescencia
 - Ansiedad de separación
 - Trastorno negativista desafiante
 - Trastorno de conducta
 - Trastorno de atención
- Sustancias
 - Tabaco
 - Alcohol
 - Drogas
- Personalidad
- Psicosis
- Síndrome de tensión premenstrual
- Trastornos de la alimentación
- Trastorno de estrés postraumático

Cada una de las escalas evalúa:

- Edad de inicio (y de la última vez)
- Frecuencia, intensidad y duración
- Dificultad en vida diaria
- Grado de severidad
- Utilización de servicios
- Tratamiento
- Antecedentes familiares

La prevalencia de trastornos mentales en Colombia:

¿Cuáles son los más importantes y quiénes los padecen?

Prevalencia de cualquier trastorno

- | | |
|-------------------------|-------|
| • Alguna vez en la vida | 40.1% |
| • Últimos 12 meses | 16.0% |
| • 30 días | 7.4% |

Prevalencia de trastornos más frecuentes (alguna vez en la vida)

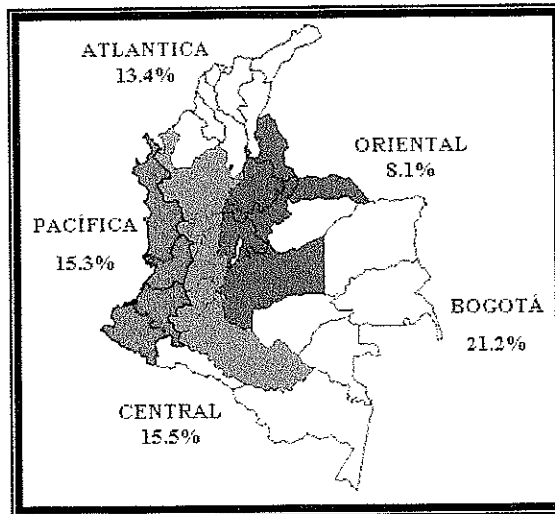
- Trastornos de ansiedad 19.3%
- Trastornos afectivos 15.0%
- Trastornos uso de sustancias 10.6%

	HOMBRES %	MUJERES %
Episodio Depresivo Mayor	8.6	14.9
Distimia	0.6	0.7
Episodio Maníaco	2.1	1.5
Cualquier trastorno afectivo	11.7	17.5
	%	%
Trastornos de pánico	0.6	1.7
Agorafobia sin pánico	1.5	3.3
Fobia social	5.1	5.1
Fobia específica	10.9	13.9
Ansiedad generalizada	1.5	1.2
Estrés postraumático	0.8	2.5
Cualquier trastorno de ansiedad	16.0	21.8
	%	%
Abuso de alcohol	13.2	1.6
Dependencia a alcohol	4.7	0.3
Abuso de drogas	2.1	0.1
Dependencia de drogas	1.2	0.2
Dependencia de nicotina	2.9	0.5
Cualquier trastorno por uso de sustancias	20.8	2.6
➤ Trastorno alimentación	0.0%	0.5%
➤ Trastorno déficit de atención	0.1%	0.1%
➤ Trastorno de conducta	8.8%	2.7%
➤ Trastorno oposicionista	4.9%	2.2%
➤ Ansiedad de separación	3.5%	3.4%

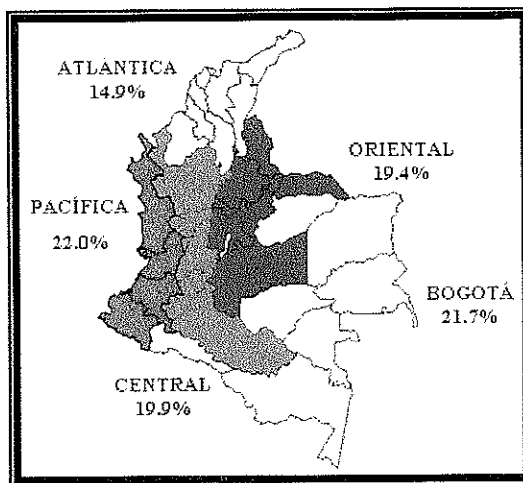
Discusión

- Dos de cada cinco personas presenta al menos un trastorno mental en algún momento de su vida.
- Los trastornos de ansiedad son los más prevalentes
- Entre los hombres el abuso de alcohol es el problema más común en tanto que para las mujeres la depresión mayor.

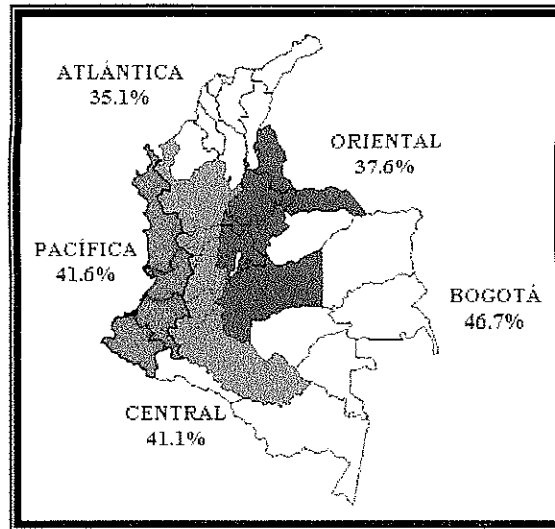
Prevalencia de Trastornos del Estado de Ánimo “alguna vez en la vida”



Prevalencia de Trastorno de Ansiedad “alguna vez en la vida”



Prevalencia de cualquier trastorno “alguna vez en la vida”



- Bogotá D.C. es la que presenta la prevalencia más elevada de trastornos en la vida (46.7%) explicada por el elevado índice de trastornos afectivos.
- La región Pacífica muestra la prevalencia más elevada de trastornos afectivos en los últimos 30 días (2.7%).
- Bogotá D.C. y la región Pacífica muestran la prevalencia más elevada de trastornos de ansiedad (6.7%).

El orden de aparición de trastornos mentales y las edades de inicio

	Mediana
Episodio Depresivo Mayor	24
Manía	20
Hipomanía	27

Distribución de severidad en trastornos psiquiátricos en los últimos 12 meses, en el total de la muestra en Colombia (n=2,442)

Alguna	Leve	Moderada	Severa
18.0	6.2%	6.4%	5.3%

CONCLUSIONES

Los hallazgos de la encuesta confirman lo encontrado en otros países con respecto a las edades tempranas en que dan inicio los trastornos mentales. El trastorno de atención (5 años), la fobia específica (7 años) y la ansiedad de separación (8 años), son los tres padecimientos más tempranos. El trastorno de conducta y el trastorno desafiante surge a los 10 años. La fobia social y la agorafobia a los 14 y 16 años respectivamente. Luego a los 19 años la dependencia a drogas y a los 21 la dependencia a alcohol.

En general los trastornos de ansiedad son los que aparecen a edades más tempranas, seguidos por los trastornos por uso de sustancias y por último los trastornos afectivos. El surgimiento de los trastornos mentales a edades tempranas junto con la cronicidad sugiere que muchas personas los padece la mayor parte de su vida.

- Uno de cada 10 sujetos con un trastorno mental recibió atención.
- Uno de cada cinco con dos o más trastornos recibió atención.
- Dos de cada 10 con tres o más trastornos obtuvieron atención.

Los datos apoyan la necesidad de incrementar los esfuerzos orientados a hacer más disponibles los servicios y de acercar a la población a ellos.

ANEXO 3.

Receptores de las catecolaminas

Auto receptores o pre receptores

Los autorreceptores que se encuentran en cualquier neurona responden a las moléculas transmisoras liberadas por la misma neurona. En el terminal nervioso, responden a las moléculas transmisoras liberadas en la hendidura sináptica; sobre el cuerpo celular responderían a las moléculas transmisoras liberadas por las dendritas. Funcionalmente, la mayoría de los autorreceptores parecen regular la liberación de transmisores. Se han identificado los autorreceptores para las neuronas que contienen noradrenalina, dopamina, serotonina y GABA. Los principales tipos de autorreceptores inhibidores, descritos tanto en el sistema nervioso simpático periférico como en el cerebro, tienen propiedades farmacológicas similares a aquellas de los receptores α -adrenérgicos.

Los autorreceptores del tipo β -adrenérgico también han sido descritos. Esto difiere de la mayoría de los otros autorreceptores conocidos, en los que la noradrenalina que actúa sobre estos receptores facilita la liberación de transmisores, y de esta forma amplifica los efectos del bombardeo neuronal. Este efecto contrasta con la acción inhibidora de los autorreceptores α -adrenérgicos y de la dopamina, los cuales ejercen un control de retroalimentación negativa sobre la liberación de transmisores.

Receptores postsinápticos

Los efectos de la dopamina están mediados a través de la interacción con los receptores del tipo D1 (D1 y D5) y D2 (D2, D3 y D4), mientras que los efectos de la noradrenalina y la adrenalina están mediados a través de los receptores α -adrenérgicos (α_1 - y α_2) y a través de los receptores β -adrenérgicos (β_1 y β_2).

Tanto la noradrenalina como la adrenalina actúan sobre los receptores α y β , pero el isoproterenol, un agonista sintético, actúa sólo sobre los receptores β . El antagonista receptor β -adrenérgico propanolol está esencialmente inactivo en los receptores α ; el antagonista receptor α -adrenérgico pentolamina es muy débil en los receptores β .

De los receptores β , los β_1 -adrenérgicos, son los que predominan en el corazón y en el córtex cerebral, mientras que los receptores β_2 -adrenérgicos predominan en el pulmón y en el cerebelo. Sin embargo, en muchos casos los receptores β_1 - y β_2 -adrenérgicos coexisten en el mismo tejido. Un importante efecto secundario de los agonistas selectivos β_2 como el metaproterenol, usado para tratar el asma bronquial, es la aceleración cardíaca.

El cerebro contiene tanto receptores β_1 como β_2 , a los que no se puede diferenciar en virtud de sus funciones fisiológicas.

Se ha identificado un tercer tipo de receptor b-adrenérgico, los receptores b3 en el tejido adiposo marrón presente en roedores y en humanos recién nacidos.

Receptores a-adrenérgicos

Algunos tejidos poseen únicamente receptores postsinápticos α_1 , otros poseen receptores postsinápticos α_2 y algunos órganos tienen una mezcla de los dos. Las consecuencias fisiológicas de los dos tipos de receptores α en el cerebro no están claras actualmente. Es llamativo que la especificidad a los fármacos de los receptores α_2 se parezca muchísimo a la de los autorreceptores adrenérgicos, lo cual también hace referencia a los receptores α_2 . Es importante conocer los receptores adrenérgicos por el gran significado funcional que depende de la acción de los mismos tanto a nivel central como periférico. Hay dos grandes grupos de receptores adrenérgicos: α y β , que se subdividen a su vez en α_1 y α_2 , y en β_1 y β_2 , respectivamente. Los receptores α_1 son postsinápticos y los α_2 son presinápticos, de tal manera que es fácil entender el efecto autorregulador de la actividad α_2 -adrenérgica y el efecto excitatorio de la actividad α_1 -adrenérgica. Sin embargo, los receptores β_1 y β_2 son postsinápticos, pero con unos efectos claramente diferenciales; mientras que los β_1 actúan sobre la musculatura cardíaca, los β_2 actúan sobre la musculatura lisa bronquial y vascular. Podemos inmediatamente plantearnos la dificultad de definir un efecto adrenérgico de una manera general, ya que, por ejemplo, un uso terapéutico adrenérgico que puede estar perfectamente indicado en un caso de broncodilatación, puede ser tremendamente perjudicial para un sujeto por sus efectos cardíacos.

Existen efectos a-adrenérgicos típicos como en el caso de la adrenalina y la noradrenalina, que presentan una afinidad particular por los receptores α_1 y α_2 , de manera que la respuesta fisiológica depende de la regulación de la actividad α_1 y α_2 .

Un agonista α_1 -adrenérgico, como la fenilefrina, potencia el efecto fisiológico y, por ejemplo, tiene una clara indicación en la hipotensión. Sin embargo, la clonidina, que es un agonista α_2 -adrenérgico, inhibe con su excitabilidad la liberación de noradrenalina, originando una disminución de la actividad adrenérgica postsináptica, lo que le da un uso terapéutico como claro antihipertensor. Como podemos deducir, estamos ante un mismo mecanismo de manera que, utilizando agonistas adrenérgicos podemos obtener consecuencias totalmente opuestas de acuerdo con la especificidad del receptor sobre el que tienen afinidad.

Esta misma situación debemos planteárnosla con los antagonistas a-adrenérgicos. Un antagonista α_1 inhibiría o bloquearía el efecto postsináptico de la noradrenalina y, sin embargo, un antagonista α_2 aumentaría los efectos postsinápticos al no regular la liberación de noradrenalina por bloqueo de sus autorreceptores.

Receptores b-adrenérgicos

Hemos de significar también los efectos b-adrenérgicos. La isoprenalina o isoproterenol, agonistas b-adrenérgicos, presenta una máxima actividad adrenérgica tanto sobre receptores

b1 como b2. Su efecto es el doble que el de la adrenalina, cuatro veces más potente que el de la noradrenalina sobre los b1, y cincuenta veces más potente que el de esta misma sobre los b2, lo que muestra el escasísimo efecto de la noradrenalina sobre los receptores b2-adrenérgicos. Es difícil encontrar un agonista puro para alguno de los receptores b y, por tanto, lo que se observa como parámetro de valoración terapéutica es la relación entre los efectos b2-b1. En este sentido, aquellos agonistas con un mayor efecto b2, como por ejemplo el salbutamol, que es sesenta veces más potente en los receptores b2 que en los b1, está indicado ante la presencia de problemas asmáticos y broncopulmonares, precisamente por su bajísimo efecto cardiovascular.

Los antagonistas b-adrenérgicos o b-bloqueantes constituyen un grupo enormemente representativo por su enorme aplicación antihipertensora, antiarrítmica y también ansiolítica. Entre otros, son antagonistas b-adrenérgicos el propanolol, el pronetalol, el oxprenolol y otros, aunque debemos tener en cuenta que su uso es perjudicial en individuos con problemas asmáticos.¹²⁹

¹²⁹ http://www.biopsicologia.net/fichas/page_39.html

ANEXO 4.

ADRENALINA Y NORADRENALINA

Metabolismo y distribución

La dopa decarboxilasa es un enzima piridoxinodependiente que cataliza la eliminación del grupo carboxilo de la dopa para formar dopamina. La dopa decarboxilasa puede también decarboxilar el 5-hidroxitriptófano, precursor de la serotonina, así como otros aminoácidos aromáticos. La dopa decarboxilasa se encuentra ampliamente distribuida por todo el cuerpo, donde se puede hallar tanto en neuronas que contienen catecolaminas como en aquellas que contienen serotonina, y en tejidos no neuronales, tales como el riñón o los vasos sanguíneos. La α -metildopa inhibe la DDC in vitro, e induce a una reducción en la presión sanguínea, tras ser convertida en el falso transmisor α -metil-norepinefrina.

Para las neuronas que sintetizan adrenalina o noradrenalina, la dopamina- β -hidroxilasa es el siguiente paso en la ruta biosintética.

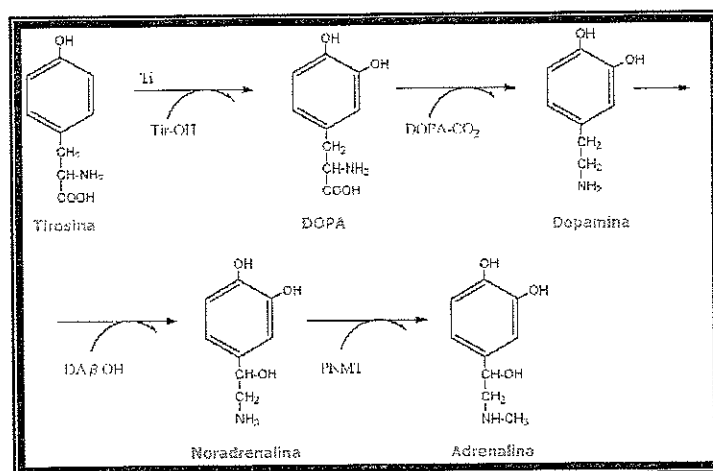


Figura. Síntesis de catecolaminas Tomado de Farmacología de la conducta, Gómez-Jarabo.

Al igual que la TH, la dopamina- β -hidroxilasa (DBH) es una oxidasa de función combinada que usa el oxígeno molecular para formar el grupo hidroxilo añadido al β -carbono en la cadena lateral de la dopamina. La dopamina- β -hidroxilasa contiene Ca^{2+} , el cual está implicado en la transferencia de electrones en la reacción; así, los quelatos de cobre tales como el dietilditiocarbonato son potentes inhibidores de la DBH.

En las células cromafínicas que sintetizan adrenalina, el paso final de la ruta está catalizado por el enzima feniletanolamina N-metiltransferasa.

La feniletanolamina N-metiltransferasa (PNMT) transfiere un grupo metilo desde la S-adenosilmetionina al nitrógeno de la noradrenalina, formando una amina secundaria. La actividad de la PNMT está regulada por los corticoesteroides. La alta actividad de la PNMT en la médula adrenal refleja las altas concentraciones de corticoesteroides liberados dentro de los senos venosos que irrigan el cortex adrenal. La hipofisectomía, que causa una disminución en el nivel de corticoesteroides, conduce a marcadas reducciones en la cantidad de este enzima; inversamente, la administración de grandes cantidades de corticoesteroides, conlleva a la síntesis de PNMT en las neuronas simpáticas.

Generalmente encontramos catecolaminas en una baja concentración de forma libre en el citosol, donde pueden ser metabolizadas por diversos enzimas incluyendo las monoaminooxidasas (MAO). De esta forma la conversión de tirosina a L-dopa, y de L-dopa a dopamina, tiene lugar en el citosol; tras esto, la dopamina es recogida por las vesículas de almacenamiento. La b-hidroxilación final se produce en el interior de estas vesículas. El mecanismo que concentra a las catecolaminas en el interior de las vesículas es un proceso dependiente del adenosín-trifosfato (ATP) ligado a una bomba de protones. El proceso de recaptación vesicular tiene una amplia especificidad de sustrato y es capaz de transportar varias aminas biogénicas, incluyendo a la triptamina, la tiramina y a las anfetaminas; estas aminas pueden competir con las catecolaminas endógenas por ocupar un lugar en las vesículas de almacenamiento. La reserpina es un inhibidor específico e irreversible de la bomba de aminas vesicular que acaba con la capacidad de estas vesículas para concentrar las aminas. El tratamiento con reserpina provoca una profunda reducción de catecolaminas endógenas en las neuronas. El efecto de la reserpina es el de inhibir la recaptación de dopamina y otras catecolaminas en el interior de las vesículas.

Cuando un potencial de acción alcanza el terminal nervioso, se abren los canales de Ca^{2+} , permitiendo un influjo del catión en el terminal; el incremento del Ca^{2+} intracelular promueve la fusión de las vesículas con la membrana neuronal. Entonces las vesículas descargan sus contenidos solubles, incluyendo noradrenalina, ATP y DBH dentro del espacio extraneuronal. La liberación exocitótica desde las neuronas simpáticas podría ser el origen de algunas de las DBH que se han encontrado en el plasma y en el fluido cerebroespinal de animales y humanos.

Simpaticomiméticos de acción indirecta, como la tiramina y la anfetamina, liberan catecolaminas por un mecanismo que ni depende del Ca^{2+} ni se encuentra asociado con la liberación de DBH.

Hay mecanismos reguladores que operan eficientemente para modular la proporción de síntesis de catecolaminas. Un proceso de larga duración que afecte a la síntesis de catecolaminas trae consigo alteraciones en las concentraciones de TH y DBH presentes en los terminales nerviosos. Cuando el nivel de actividad neuronal de las neuronas simpáticas es incrementado durante un largo periodo de tiempo, las concentraciones de ARNm que codifican la TH y la DBH se incrementan en la pericarión neuronal.

Dos son los enzimas principalmente responsables de la inactivación de las catecolaminas: las monoamino oxidasas y la catecol-Oxi-metiltransferasa.

Las monoamino oxidasas y la catecol-Oxi-metiltransferasa (COMT) se encuentran ampliamente distribuidas por todo el cuerpo. La monoamino oxidasa es un enzima que contiene flavina localizada sobre la membrana exterior de la mitocondria. Este enzima deamina oxidativamente las catecolaminas a sus correspondientes aldehídos; estos pueden ser convertidos, alternativamente, por aldehído deshidrogenasa en ácidos, o por aldehído reductasa para formar glicoles. Debido a su localización intracelular, la MAO desempeña un papel estratégico en la inactivación de las catecolaminas que se encuentran libremente dentro del terminal nervioso y no están protegidas por las vesículas de almacenamiento. De acuerdo con esto, las drogas que interfieran con el almacenamiento vesicular, como la reserpina, anfetaminas, que desplazan a las catecolaminas de las vesículas, provocan un incremento significativo en los metabolitos deaminados. La MAO-A preferentemente deamina a la noradrenalina y a la serotonina, y es selectivamente inhibida por la clorgilina, mientras que la MAO-B actúa sobre un amplio espectro de feniletilaminas, entre las que se incluye la b-feniletilamina. La monoamino oxidasa B es selectivamente inhibida por el deprenil. La monoamino oxidasa desempeña una importante función protectora en el tracto gastrointestinal y en el hígado, previniendo el acceso de las aminas de acción indirecta que se encuentran en la comida, tales como la tiramina y la feniletilamina, a la circulación general; de esta forma los pacientes tratados de depresión o hipertensión con inhibidores de la MAO no gozarían de esta protección y podrían sufrir graves crisis hipertensivas tras la ingestión de alimentos que contengan grandes cantidades de tiramina, alimentos como el queso, los arenques y el vino de Oporto. Si sustituimos por un metilo el α -carbono de la cadena lateral de la feniletilamina, éste protegerá contra la deaminación por la MAO; la acción prolongada de las anfetaminas y otros estimulantes de acción indirecta es en parte una consecuencia de la presencia de un grupo α -metilo, el cual previene su inactivación por la MAO.

La catecol-O-metiltransferasa se encuentra en casi todas las células, entre las que se incluyen a los eritrocitos. De esta forma, la COMT actúa sobre las catecolaminas extraneuronales. El enzima, que requiere Mg^{2+} , transfiere un grupo metilo desde el cosustrato S-adenosilmetionina al grupo 3-hidroxi en el anillo de la catecolamina. El ácido 4-hidroxi-3-metoxi-fenilacético, más conocido comúnmente como ácido homovanílico (HVA), es un metabolito principal de la dopamina. Los niveles de este ácido en el líquido cefalorraquídeo (LCR) proporcionan una idea acerca de la renovación de la dopamina en el estriado. Los niveles de HVA disminuyen, por ejemplo, en el fluido cerebroespinal de pacientes con la enfermedad de Alzheimer. Un metabolito de la noradrenalina formado de manera relativamente selectiva en el cerebro es el 3-metoxi-4-hidroxi-fenilglicol (MHPG). Se estima que entre un 30 y un 50% del MHPG excretado en la orina se deriva del cerebro.

El proceso de recaptación de catecolaminas fue originalmente descrito por Axelrod, y depende de la energía, ya que puede ser inhibido por incubación a baja temperatura o por inhibidores metabólicos. Los requerimientos energéticos reflejan un acoplamiento del

proceso de captación con el gradiente de Na^+ a lo largo de la membrana neuronal; algunas drogas que inhiben la Na^+ , K-ATPasa, u otras como la veratridina, que abre los canales de Na^+ puede tener significado fisiológico ya que el transporte cesa al mismo tiempo que la liberación de catecolaminas inducida por despolarización. La captación de catecolaminas puede inhibirse selectivamente por drogas tales como los antidepresivos tricíclicos y la cocaína, además de varias feniletilaminas, tales como las anfetaminas ligadas al portador; de esta forma, pueden estar concentradas dentro de las neuronas que contienen catecolaminas, y pueden competir con las catecolaminas por el transporte. La captación a través de la membrana de la vesícula requiere Mg^{2+} .

Los cuerpos celulares de las neuronas noradrenérgicas están agrupados en la médula oblongada, el puente y el cerebro medio, y se considera que son anatómicamente una parte de la formación reticular.

Las fibras noradrenérgicas pueden dividirse dentro de dos vías fundamentales: el haz dorsal y el ventral. Los cuerpos celulares originados en el haz dorsal se encuentran contenidos en un denso núcleo conocido como locus coeruleus, situado lateralmente sobre el cuarto ventrículo.

La noradrenalina se biosintetiza en las terminaciones sinápticas a partir del aminoácido tirosina por acción de la tirosina hidroxilasa, produciéndose la dopa la cual, mediante la dopa descarboxilasa se convierte en dopamina (DA), la primera de las catecolaminas. La dopamina, por hidroxilación con la b-hidroxi-dopamina se transforma en noradrenalina (NA), que es la segunda de las catecolaminas. Finalmente, la NA, por una metilación con la feniletanolamina N-metiltransferasa (PNMT), se convierte en adrenalina (A).

La diferenciación de las neuronas por su actividad dopaminérgica, noradrenérgica o adrenérgica ha de basarse, en primer lugar, en la existencia de una actividad enzimática tirosina hidroxilasa, y en segundo lugar en la ausencia de dopamina b-hidroxilasa, para las neuronas dopaminérgicas, o en ausencia de actividad PNMT para las neuronas noradrenérgicas. Lógicamente, la presencia de estas actividades enzimáticas caracteriza a la neurona como adrenérgica.

Por lo que respecta a su almacenamiento en el botón terminal, hay una clara diferencia con respecto a las vesículas sinápticas conocidas para la acetilcolina, y es que las catecolaminas se almacenan conjugadas a una proteína ácida, la cromogranina, que protege al neurotransmisor de la acción de las enzimas degradantes; pero que, sin embargo, es fácilmente separable y reparable por la intervención del ATP.

En este proceso es importante el significado funcional de la tirosina hidroxilasa, puesto que por una parte, es el punto de retroalimentación en la homeostasis de las catecolaminas, además de ser fácilmente inhibida por la concentración del propio neurotransmisor, lo que impide su acumulación excesiva. Pero también es el lugar de acción de distintos fármacos o drogas como la α -metil paratirosina, que mediante la inhibición de la tirosina hidroxilasa producen una paulatina y potente deplección en la concentración de noradrenalina cerebral.

Resulta también muy interesante el hecho de que los distintos sustratos, que procediendo del metabolismo endógeno, pueden producir o bien un incremento de los neurotransmisores o bien, por el contrario, antagonizar su efecto y depleccionar la neurona. Este es el caso de los denominados falsos neurotransmisores, como la octopamina (que se forma por descarboxilación de tirosina a tiramina y su posterior b-hidroxilación), o la α -metil-octopamina, (que se forma en el metabolismo de las anfetaminas) y que tanto por desplazar a la noradrenalina de su conjugación proteica, como por competir con los sistemas enzimáticos de su degradación, provocan en ambos casos un incremento en la acción neurotransmisora con la consecuente complicación fisiológica como la hipertensión. Sin embargo, estas estructuras que bloquean la acción ganglionar, como la reserpina, la guanetidina y el fosfato de bretilio que disminuyen la actividad del neurotransmisor con una clara deplección, pueden ser utilizadas como hipotensores, sedantes y antiarrítmicos.

La liberación de NA se debe al flujo de iones Ca^{2+} que acompañan al potencial de acción, de igual forma que con la acetilcolina, y éste es el camino principalmente utilizado por los estimulantes, como las anfetaminas, para conseguir un mayor efecto de activación postsináptica. Es decir, que sin modificar la actividad de los receptores producen un aumento de la respuesta por facilitación de la liberación de neurotransmisores. También, y secundariamente, las anfetaminas refuerzan su efecto catecolaminérgico por la inhibición de la recaptación presináptica del neurotransmisor.

Una vez liberada una catecolamina, el principal mecanismo de desactivación es la recaptación. En la recaptación participa activamente la membrana presináptica con un mecanismo similar al de la bomba de Na^+ , que se denomina bomba de amina. Es en este fenómeno donde los fármacos tricíclicos presentan su actividad inhibiendo la recaptación, por lo que su efecto consiste claramente en una potenciación de las catecolaminas; de ahí se deriva el valor terapéutico de los antidepresivos tricíclicos.

La acción enzimática, aunque minoritaria con respecto a la recaptación, también constituye una parte importante en la inactivación de las catecolaminas. Los sistemas enzimáticos implicados son dos, la monoaminoxidasa (MAO) y catecol-oxi-metil-transferasa (COMT). Estos sistemas actúan de modo sucesivo y oxidan el grupo amino e incorporan un grupo metilo respectivamente. Así, la inhibición específica de los sistemas enzimáticos, principalmente de la MAO, da lugar a un grupo denominado inhibidores de la MAO (IMAOs), como la tranilcipromina, la clorgilina, el deprenilo, la pargilina y otros. Lógicamente, su acción terapéutica es antidepresiva al aumentar la potencia de acción de las catecolaminas. Sin embargo, los efectos secundarios, particularmente la toxicidad hepática y la hipertensión, han relegado su uso aunque actualmente se investiga una nueva generación de IMAOS de corta duración y sobre todo de reversibilidad en su efecto enzimático como la meclobemida, que no presenta hepatotoxicidad y que reconduce el uso clínico de estos antidepresivos.

ANEXO 5.

DOPAMINA

Las neuronas que contienen dopamina pueden dividirse en tres grupos principales: nigroestriadas, mesocorticales y tuberhipofisales. El principal tracto dopaminérgico en el cerebro se origina en la zona compacta de la sustancia negra, y proyecta axones que proporcionan una densa innervación al núcleo caudado y al putamen del cuerpo estriado; aproximadamente un 80% de toda la dopamina que se encuentra en el cerebro se halla en el cuerpo estriado. En la enfermedad de Parkinson, el tracto nigroestriado degenera. Esto da explicación a la profunda disminución de dopamina en el estriado y a los síntomas de esta enfermedad. La neurotoxina MPTP puede ser formada como un producto secundario en la síntesis de un análogo del opiáceo sintético meperidina. La ingestión o la administración de pequeñas cantidades de MPTP causa cambios bioquímicos y clínicos como los vistos en la enfermedad de Parkinson.

Los cuerpos celulares que contienen dopamina que están situados de forma medial a la sustancia negra proporcionan una innervación difusa, aunque modesta, al cerebro anterior, incluyendo el cortex frontal y el cíngulo, el séptum, el nucleus accumbens y el tubérculo olfatorio. Se ha hipotetizado que los fármacos neurolepticos antipsicóticos ejercen su acción terapéutica a través del bloqueo de los efectos de la dopamina liberada por este sistema.

Los cuerpos celulares que contienen dopamina en los núcleos arcuato y periventricular del hipotálamo envían axones que inervan el lóbulo intermedio de la pituitaria y la eminencia media. Estas neuronas desempeñan un importante papel en la regulación de la liberación de las hormonas pituitarias, especialmente la prolactina. Adicionalmente a estas vías principales, se han encontrado interneuronas que contienen dopamina en el bulbo olfatorio y en la retina neural.

Los núcleos cuneiformes, el núcleo rojo, la sustancia negra y las áreas tegmentales son estructuras claramente dopaminérgicas. Lo más significativo de estas estructuras, es que sus fibras constituyen tres fascículos altamente característicos del encéfalo: el fascículo nigroestriado, que se proyecta esencialmente a los núcleos grises basales; el fascículo mesolímbico, que se proyecta sobre el sistema límbico; y el fascículo mesocortical, que alcanza, además de estructuras internas de la corteza, la gran estructura prefrontal. De ahí que la acción de la dopamina debe estar inexorablemente implicada en el control y regulación del movimiento, en la expresión de los estados afectivos y en la capacidad de proposición y juicio, como anteriormente hemos referido.

Hay, asimismo, presencia dopaminérgica a nivel talámico e hipotalámico, de una manera menos concreta, por lo que se habla de proyecciones inespecíficas que se proyectan sobre las estructuras hipotálamo-hipofisarias y tienen una clara repercusión en la regulación de la

economía y el metabolismo orgánico a través de la secreción de factores de liberación de las hormonas hipofisarias.

Aunque en algunas patologías, como en la esquizofrenia y otras psicosis, no se tiene clara la etiología dopaminérgica, sí que al menos, la mayor parte de la prescripción psicofarmacológica es antidopaminérgica. No ocurre lo mismo en el caso de la enfermedad de Parkinson, que es una clara consecuencia de la degeneración de las neuronas de la sustancia negra y consecuentemente de la afectación de la vía de proyección dopaminérgica, o fascículo nigroestriado. Por ello se utiliza terapéuticamente la L-dopa, que es precursor de la dopamina, para paliar los efectos de la disminución de la actividad dopaminérgica como consecuencia de la degradación de sus neuronas.

Metabolismo y distribución

La biosíntesis de la dopamina está intrínsecamente relacionada con la NA, como vimos en el apartado anterior. Sin embargo, aunque su degradación está sujeta a los mismos sistemas enzimáticos, difiere en función de cual sea el primer sistema enzimático que actúe. Si actúa la monoaminoxidasa (MAO) se produce el ácido 3,4 dihidroxifenilacético (DOPAC), que es un metabolito final de la dopamina; si actúa la COMT, hay un metabolito intermediario, la 3-metoxitiramina, momento en el cual interviene la MAO produciendo el producto final de la degradación, el ácido homovanílico (AHV).

La liberación es similar a la de la NA, siendo las anfetaminas unos potentes liberadores. Son inhibidores los α -hidroxibutiratos y la reserpina, que es también un deplecionante de la DA al igual que ocurría con la NA.

Por otra parte, la recaptura no debe seguir el mismo camino que la NA, puesto que los antidepresivos tricíclicos no la afectan y sin embargo, sí la anfetamina y la benzotropina.

Receptores dopaminérgicos

Inicialmente se identificaron dos subtipos de receptores de dopamina. Los receptores D1 se acoplaban a la estimulación de la actividad de la adenilciclase, mientras que los receptores D2 inhibían la actividad del enzima. Actualmente se han identificado múltiples receptores del tipo D1 y D2. Los subtipos conocidos de receptores de dopamina forman parte de la familia de receptores ligados a la proteína G con un terminal amino N extracelular y un terminal carboxilo C intracelular.

Los receptores del tipo D1 incluyen los receptores D1 y D5. Tipo D1 tienen una alta afinidad por las benzodiazepinas, y una baja afinidad por las benzamidas.

Estudios genéticos moleculares han demostrado la presencia de dos formas de ARNm codificando los receptores D2, desiguales D2L y D2S.

Implicaciones funcionales y patología relacionadas

Los receptores D2L y D2S se acoplan para la inhibición de la actividad de la adenilciclase. El receptor D3, otro miembro de la familia se ha encontrado en áreas límbicas del cerebro, así como en el nucleus accumbens. Una comparación entre las propiedades de los receptores D2 y D3 muestra que los receptores D3 presentan una relativamente alta afinidad por los neurolépticos atípicos y por los inhibidores de los autorreceptores de dopamina. De interés particular es la alta afinidad de los receptores D4 por el neuroléptico atípico clozapina. Receptor D4 se ha detectado en el cortex frontal, cerebro medio, amígdala y médula, y en más bajos niveles en los ganglios basales.

La densidad de los receptores D2 en el estriado de las ratas se incrementa produciendo lesiones con 6-hidroxidopamina o la administración de antagonistas.

El incremento en la densidad de los receptores D2 siguiendo la administración crónica de antagonistas podría ser responsable del desarrollo de un desorden del movimiento denominado discinesia tardía.

Los agonistas a los receptores de dopamina, incluyendo las anfetaminas, bromocriptinas. Existe una fuerte correlación entre las dosis clínicas de los neurolépticos y su afinidad por los receptores D2 en el cerebro. Esto ha conducido a la hipótesis de que los desórdenes psicóticos son el resultado de una hiperestimulación de los receptores D2. La administración prolongada de neurolépticos a humanos o a animales de laboratorio pueden llevar a un incremento en la densidad de los receptores D2 del estriado y en la aparición de efectos secundarios extrapiramidales, incluyendo desórdenes del movimiento parkinsonianos y discinesia tardía. Las afinidades relativas de los receptores D2, D3 y D4 para los neurolépticos típicos y atípicos, conjuntamente con la expresión selectiva del ARNm para el receptor D3 en áreas límbicas del cerebro, ha conducido a la hipótesis de que la utilidad clínica de los neurolépticos en el tratamiento de enfermedades psiquiátricas puede ser debido, por lo menos en parte, a su capacidad para antagonizar la estimulación de los receptores D3 o D4, mientras que la disfunción motora observada al seguir un tratamiento crónico con neurolépticos típicos, podría ser debida a alteraciones en la densidad de los receptores D2 en el estriado.

Actualmente se aceptan dos receptores dopaminérgicos centrales: D1 y D2, y otros dos receptores dopaminérgicos periféricos: DA1 y DA2. Los receptores D1 son postsinápticos y los D2 postsinápticos y presinápticos. Los receptores D1 utilizan el segundo mensajero (AMPC) para su actuación y su consecuencia inmediata es la activación de la adenilato ciclase. Sin embargo, los receptores D2 inhiben la actividad de la adenilato ciclase. Es, por tanto, indudable que las consecuencias de su alteración funcional, así como de la actividad de agonistas y antagonistas dependerá de la densidad de receptores de uno u otro tipo que se presenten en las estructuras encefálicas y del umbral de sensibilidad que presentan en respuesta a la dopamina. Parece ser que los receptores D1 son mayoritarios en las proyecciones nigroestriadas y mesolímbicas y que las D2 lo son en las proyecciones mesocorticales.

Los receptores D1 modifican sus umbrales y presentan una mayor sensibilidad en la esquizofrenia y no en el Parkinson; luego sus antagonistas podrían tener un buen efecto antipsicótico sin alterar la regulación motora. La densidad de los receptores D2 es mayor en la esquizofrenia y en el Parkinson, por lo que sus antagonistas podrían presentar fuertes efectos antipsicóticos, pero también extrapiramidales. A nivel periférico, el receptor DA1 es postsináptico y el receptor DA2 es presináptico o autorreceptor.

Los agonistas dopaminérgicos presinápticos podrían ser definidos como antipsicóticos al controlar la liberación de dopamina, mientras que los agonistas dopaminérgicos postsinápticos, como la apomorfina, que es un agonista D1 y D2 ofrecería una clara consecuencia psicótica y extrapiramidal.

Un antagonista D1 selectivo tendría un valor potencial antipsicótico muy importante al no producir efectos extrapiramidales. En la enfermedad de Parkinson hay, como hemos referido, una degeneración de la sustancia negra y consecuentemente una deficiente proyección dopaminérgica sobre el núcleo caudado y putamen; éstos, a través del pálido, regulan la actividad motora. Parece ser que las neuronas del estriado están reguladas por la acetilcolina, cuyo papel es excitador, y la dopamina, que tiene una acción inhibitoria al estar regulada por el GABA; al faltar esta última se producen muchos efectos motores extrapiramidales que resultan de una hiperactividad colinérgica.

En terapéutica del Parkinson, como la DA no atraviesa la barrera hematoencefálica, se ha recurrido a la L-dopa, que es el precursor inmediato y que a su vez se administra con carbidopa que la protege de la acción enzimática degradante de la MAO, lo que permite que las dosis de L-dopa sean mucho más reducidas, garantizando así una menor presencia de los efectos periféricos indeseables.

Los alcaloides del cornezuelo del centeno presentan una amplísima gama de actividades psicotrópicas. Son antagonistas α -adrenérgicos y agonistas dopaminérgicos. Derivan de una estructura tetracíclica, la ergolina, y entre ellos se encuentra, por ejemplo, la dietilamida del ácido lisérgico (LSD). Entre otros derivados de la ergolina, se encuentran la bromocriptina, empleada para inhibir la secreción de prolactina y por tanto en la interrupción de la lactancia natural, la lisdexa, y otros, que en general coinciden en su acción agonistas de los receptores dopaminérgicos D2.

Por otra parte, los antagonistas utilizados como neurolepticos o antipsicóticos, presentan dos grandes grupos: las fenotiacinas y las butirofenonas. La característica más esencial de las fenotiacinas es el bloqueo de los receptores dopaminérgicos postsinápticos D2, aunque el representante más característico de este grupo, la clorpromacina, es también un potente antagonista dopaminérgico D1, y también presenta efectos anticolinérgicos y antiadrenérgicos. El representante más característico de las butirofenonas es el haloperidol. El problema de estos antipsicóticos ha sido y sigue siendo, la tremenda repercusión sobre la regulación motora provocada por sus efecto antidopaminérgicos, y sobre todo, la cronicidad de su tratamiento. De ahí que actualmente se incida en la utilización de antidopaminérgicos selectivos, de manera que antagonizando o bloqueando los receptores dopaminérgicos D2

el efecto no sea generalizado, sino que la actuación se circunscriba a áreas cerebrales concretas, con lo que podríamos perfectamente situar una acción de bloqueo D2 en el sistema límbico que no afecte a los receptores D2 de los núcleos grises basales, evitando por tanto cualquier efecto de tipo motor al no alterar la funcionalidad de las vías extrapiramidales.

Receptores para la serotonina

Estudios farmacológicos y fisiológicos han contribuido a la definición de muchos subtipos de receptores para serotonina. Inicialmente se diferenciaron dos receptores diferentes de 5-HT en el íleon, llamados receptores D (bloqueado por dibencilina) y M (bloqueado por morfina). El receptor D se pensó que estaba en el músculo liso del íleon mientras que el receptor M, se consideró que estaba en la estructura ganglionar.

El desarrollo del ensayo de unión al radioligando fue propuesto por Pertoutka y Snyder en 1979 para etiquetar dos clases de receptores serotoninérgicos en el cerebro. Los lugares de unión con alta afinidad por [3H]5-HT fueron designados como receptor 5-HT1; los lugares de unión etiquetados con alta afinidad por [3H]espiperona fueron denominados como receptor 5-HT2.

La unión de [3H]5-HT a los receptores 5-HT1 fue desplazada por la espiperona de forma bifásica, sugiriendo que el llamado receptor 5-HT1 podía ser una población heterogénea de receptores. El lugar de unión [3H]5-HT que muestra alta afinidad para espiperona fue llamado subtipo 5-HT1A, mientras el componente de unión [3H]5-HT que mostraba baja afinidad para espiperona fue llamado el subtipo 5-HT1B. Se encontró una alta densidad de lugares de unión para [3H]5-HT en el plexo coroideo. Estos sitios de unión a [3H]5-HT fueron denominados subtipo 5-HT1C. Un cuarto lugar de unión para [3H]5-HT fue identificado en el cerebro bovino y fue llamado receptor 5-HT1D. El receptor 5-HT1D fue identificado en cerebros de especies desprovistas de receptor 5-HT1B.

El receptor M de Gaddum y Picarrelli, originalmente descrito en el íleon de cobayas. Bradley y asociados han renombrado a este receptor como 5-HT3. Un subtipo adicional de receptor serotoninérgico ha sido descrito, el receptor 5-HT4.

Tanto en el hipocampo como en el núcleo de Raphe, los receptores 5-HT1A están asociados a la apertura de los canales K⁺, presumiblemente de forma directa a través de una proteína G. En las áreas del campo terminal como el hipocampo, los receptores 5-HT1A están también asociados mediante una proteína G a la inhibición de la actividad de la adenilciclase. El receptor 5-HT1A es clasificado como estando asociado a ambos la estimulación y la inhibición de la adenilciclase, siempre en la misma región cerebral.

En la sustancia negra, demostrada por estudios de unión de radioligandos, una alta densidad de receptores 5-HT1B y 5-HT1D, estos receptores serotoninérgicos están asociados a la inhibición de adenilciclase a través de la proteína G.

Los receptores 5-HT_{1C} y 5-HT₂ están asociados a través de la proteína G a la estimulación de hidrólisis de fosfoinositol (PI)

El receptor 5-HT₃ es un ion ligado a la apertura de canal, es un canal iónico tal que la reacción provocada por su activación no es mediada por segundo mensajero o a través de proteínas G.

El receptor 5-HT₄ en neuronas del colículo e hipocampo está asociado a la estimulación de la actividad de la adenilciclase y a la inhibición de canales K⁺. Se ha demostrado que la inhibición de canales K⁺ en neuronas del colículo implica la producción de AMPc y la activación de proteínquinasa A dependiente de AMPc. A pesar de que el sistema del segundo mensajero asociado con el receptor 5-HT₄ es AMPc, esto parece ser si otro mecanismo de transducción también se asocia a los receptores 5-HT₄.

Los muchos subtipos de receptores para serotonina no son sólo distinguibles por su farmacología y sistemas de segundo mensajero, sino también por su localización en el SNC.

Implicaciones funcionales de la serotonina

Los receptores 5-HT_{1A} están presentes en alta densidad en el hipocampo, séptum, amígdala, hipotálamo y neocórtex. La destrucción de neuronas serotoninérgicas con la neurotoxina 5,7-dihidroxitriptamina (5,7-DHT), no reduce el número de receptores 5-HT_{1A} en áreas del cerebro anterior, lo que indica que los receptores de 5-HT_{1A} están localizados postsinápticamente en éstas regiones del cerebro. Muchas de estas áreas terminales del campo serotoninérgico, son componentes del sistema límbico, el curso que se piensa que está implicado en la modulación de la emoción. La presencia de receptores 5-HT_{1A} en alta densidad en el sistema límbico, indica que los efectos propuestos de 5-HT o medicamentos serotoninérgicos en los estados emocionales, pueden estar mediados por los receptores 5-HT_{1A}.

El receptor 5-HT_{1B} en ratas y ratones y el receptor 5-HT_{1D} en cerebro bovino y humano está situado en alta densidad en los ganglios basales, particularmente en globo pálido, y la sustancia negra. Los receptores 5-HT_{1B} y 5-HT_{1D} están situados postsinápticamente donde pueden modular la liberación de otros neurotransmisores, como acetilcolina. La presencia de estos receptores en alta densidad en los ganglios basales, aumenta la interesante posibilidad de que estos receptores puedan estar implicados en trastornos del cerebro que implican a los ganglios basales, como la enfermedad de Parkinson.

Los receptores 5-HT_{1C} están presentes en alta densidad en el plexo coroideo. Se ha propuesto que la activación inducida por 5-HT de los receptores 5-HT_{1C} podría regular la composición y volumen del líquido cefalorraquídeo.

Una alta densidad de los receptores 5-HT₂ se encuentra en muchas áreas del cortex. En el neocortex, estos receptores están concentrados en las capas I y V. Los receptores 5-HT₂

también se encuentran en una particular alta densidad en el claustrum, una región que está conectada al cortex visual, a partes del sistema límbico, y a los ganglios basales y al núcleo olfatorio

Los receptores 5-HT₃ inicialmente parecen estar confinados a neuronas periféricas, donde median acciones despolarizantes de 5-HT y modulan la liberación del neurotransmisor. Los receptores 5-HT₃ se encuentran en alta densidad en ganglios y nervios periféricos (ganglio superior cervical y nervio vago) así como en la sustancia gelatinosa de la médula espinal. Su situación en el cordón espinal y médula sugiere que 5-HT puede modular mecanismos nociocéptivos por medio del receptor 5-HT₃. La mayor densidad del receptor 5-HT₃ en el cerebro, es en el área postrema, el lugar de la zona de disparo del receptor químico.

El receptor 5-HT₄, originalmente caracterizado por la medida en la producción AMPc de neuronas coliculares cultivadas de ratones, ha sido también localizado en el hipocampo.

Muchos de los subtipos de receptores de serotonina no parecen experimentar cambios reguladores compensatorios, como en un principio describieron Cannon y Rosenbluth en 1949 para receptores colinérgicos nicotínicos en el periférico.

Clásicamente, una disminución en la exposición de un tejido a su transmisor endógeno, lleva a una reacción hipersensible o exagerada a agonistas¹³⁰ exógenos, lo cual puede justificarse por un incremento en la densidad de receptores postsinápticos para el transmisor (regulación al alza). A la inversa, la exposición aumentada de un tejido a agonistas, puede, con el tiempo, resultar en una reacción disminuida al agonista (desensibilización), que puede ser debida a un decremento en la densidad del receptor (regulación a la baja).

La administración crónica o repetida de medicamentos antidepresivos (ej., inhibidores de la MAO o inhibidores de la recaptación de serotonina) o receptores agonistas de 5-HT_{1A} en ratas de laboratorio, produce una desensibilización de reacciones conductuales y electrofisiológicas que se creía eran mediadas por receptores 5-HT_{1A}. Lesionando neuronas serotoninérgicas se produce un incremento de respuestas conductuales y electrofisiológicas. Sin embargo, estos tratamientos, no producen cambios en los receptores 5-HT_{1A} medidos con ensayos de unión. Algunos investigadores han propuesto la disminución de la inhibición de adenilciclase mediada por el receptor 5-HT_{1A}.

Las lesiones de neuronas serotoninérgicas no causa cambios detectables en receptores 5-HT_{1B} en áreas del cerebro anterior y se ha propuesto que causan regulación a la alta o a la baja o no afectan a la densidad de los receptores 5-HT_{1B} en la sustancia negra.

¹³⁰ **Agonista:** fármaco que estimula a los receptores. Posee afinidad y actividad intrínseca.

Antagonista: fármaco que bloquea las acciones del neurotransmisor sobre su receptor. Posee afinidad pero no actividad intrínseca

Siguiendo la lesión de neuronas serotoninérgicas con neurotóxico, el receptor 5-HT_{1C} mediado por hidrólisis PI en el plexo coroideo; aumenta, y estos receptores experimentan supersensibilidad a la denervación.

Los receptores 5-HT₂, tampoco producen cambios en la exposición al agonista en la forma clásica. Específicamente, no se observa cambio en la densidad del receptor 5-HT₂ tras la lesión de neuronas serotoninérgicas o tras la deplección de almacenes serotoninérgicos. Así, parece que ni el receptor 5-HT₂ ni el camino de su segundo mensajero son regulados por un decremento en la exposición al neurotransmisor. Tras la administración de agonistas alucinógenos del receptor 5-HT₂, la administración crónica de inhibidores selectivos de recogida de serotonina, o antagonistas del receptor 5-HT₂, la hidrólisis PI mediada por el receptor 5-HT₂ se convierte en desensibilizada y los receptores 5-HT₂ regulan a la baja.

Los receptores 5-HT₃, localizados en neuronas en el sistema nervioso central y periférico, median rápido, reacciones excitatorias (depolarización de la membrana) a la serotonina. Como muchos otros receptores que están directamente asociados a un canal iónico, el receptor 5-HT₃ exhibe una rápida desensibilización tras la exposición sostenida al agonista.

La serotonina está entre los muchos neurotransmisores que participan en el control hipotalámico de la secreción pituitaria, particularmente en la regulación de prolactina, adrenocorticotropina (ACTH), y hormona del crecimiento. La medida de estas reacciones endocrinas tras la administración de medicamentos que incrementan la función de la serotonina en el cerebro, proporciona uno de los pocos métodos actualmente disponible para evaluar dicha función en humanos. Por ejemplo, la administración del precursor de serotonina, L-triptófano, aumenta las concentraciones en plasma de prolactina y hormona de crecimiento. Cuando se administra a humanos agonistas serotoninérgicos que estimulan los receptores 5-HT_{1A}, 5-HT_{1C} y 5-HT₂, también aumentan en plasma las concentraciones de ACTH, prolactina y hormona de crecimiento. La reacción neuroendocrina en humanos, al agonista no selectivo del receptor serotoninérgico m-CPP (m-clorofenilpiperazina), o a L-triptófano, ha sido utilizada clínicamente para evaluar el funcionamiento del sistema central serotoninérgico en pacientes con trastornos psiquiátricos.

La investigación en gatos, ha implicado a la serotonina en el sueño y en estados de activación (arousal). Las neuronas serotoninérgicas en el núcleo de Raphe dorsal muestran un cambio dramático en la actividad a lo largo del ciclo de sueño-vigilia-activación. Bajo condiciones de vigilia tranquila, las neuronas serotoninérgicas exhiben una actividad lenta, imitando a un reloj, la cuál muestra una disminución gradual conforme el animal va volviéndose somnoliento y entra en el sueño de ondas lentas. Un decremento en la regularidad del disparo acompaña esto, sobre todo disminución de la actividad neuronal.

Durante el sueño REM, (movimientos rápidos de ojos), la actividad de estas neuronas cesa. En respuesta al estímulo activado, la tasa de disparo de estas neuronas serotoninérgicas aumenta. Un estímulo auditivo (golpe) o visual (destello), produce una excitación de las neuronas serotoninérgicas del Raphe dorsal, seguida por una inhibición. Sin embargo, exponiendo un gato a estresores ambientales como un sonido fuerte o la visión de un perro,

aunque produce una activación simpática fuerte y una reacción conductual típica, no altera la tasa de disparo de estas neuronas serotoninérgicas. Ya que la actividad tónica de neuronas serotoninérgicas parece variar de forma general en asociación con un estado conductual y no asociado con ninguna reacción conductual específica, Jacobs y colaboradores han propuesto que el papel de las neuronas centrales serotoninérgicas es coordinar la actividad del sistema nervioso, fijar el tono de actividad en conjunción con el nivel de activación del organismo.

La serotonina también parece estar implicada en la regulación de ritmos circadianos. El núcleo supraquiasmático del hipotálamo genera ciclos electrofisiológicos y metabólicos que repite aproximadamente cada 24 horas. Generalmente, este ritmo está sincronizado al fotoperíodo del ambiente, también de alrededor de 24 horas. Ha sido postulada una contribución serotoninérgica a la regulación del ritmo circadiano porque el quiasmático recibe una inervación serotoninérgica muy densa del núcleo de Raphe desde el cerebro medio.

Muy poco se conoce, no obstante, sobre la función de esta densa entrada serotoninérgica. Las lesiones de neuronas serotoninérgicas en animales de laboratorio han sido presentadas por algunos investigadores, pero no por todos, para romper los ritmos locomotores o que resultan en la pérdida del ritmo diario de corticosterona. Cuando se aísla *in vitro*, el quiasmático continúa produciendo ritmos en el metabolismo de 24 horas, secretando vasopresina y realizando actividad eléctrica espontánea, indicando que las funciones conservadas de tiempo circadiano o actividad de establecedor del ritmo son características endógenas del quiasmático.

El agonista no selectivo de 5-HT, quipazina se ha mostrado que reajusta o traslada el ritmo de la actividad eléctrica espontánea de células simples registradas extracelularmente en el quiasmático aislado en partes de cerebro. Estos resultados sugieren que el establecedor de ritmo circadiano del quiasmático o reloj es modulado por estimulación de los receptores serotoninérgicos en el mismo y que las proyecciones serotoninérgicas al quiasmático pueden modular la fase del quiasmático en animales intactos.

ANEXO 6.

ACETILCOLINA

Metabolismo y distribución

Su síntesis se realiza en el botón terminal mediante la utilización de dos sustancias precursoras, el acetato y la colina; si bien la síntesis exige la incorporación del acetato a la colina y la intervención del sistema enzimático acetil-colina-transferasa (ChAT), que a su vez necesita la presencia de una coenzima, la coenzima-A, para transferir el acetato.

En la síntesis, el proceso fundamental se refiere a la acción de la ChAT, que ante la presencia de acetilcoenzima A y del aminoalcohol colina, deja libre la coenzima y da como resultado el producto final de la reacción, que es el neurotransmisor acetilcolina.

Esta actividad enzimática fue ensayada por primera vez en una preparación libre de células por Nachmansohn y Machado en 1943. Por ejemplo, la enzima colina acetiltransferasa (ChAT) se encuentra con una relativamente alta concentración en el núcleo caudado, pero en relativamente baja cantidad en el cerebelo. Dentro de las neuronas colinérgicas, ChAT está concentrada en los terminales nerviosos, aunque también se encuentra en los axones.

En cuanto a su degradación, el sistema enzimático imprescindible para la catabolización, es la intervención de la acetilcolinesterasa (AChE) postsináptica, que se une específicamente a la acetilcolina y la rompe en dos moléculas, liberando los propios precursores de su síntesis, es decir, el acetato y la colina.

La importancia del Ca^{++} en la transmisión colinérgica es enorme, hasta el punto que se sabe que son necesarios cuatro iones de Ca^{++} para abrir una vesícula colinérgica y que es imprescindible mantener una concentración de calcio extracelular mínima de 10^{-4} M para que la conducción de un impulso nervioso termine con la liberación de acetilcolina. Por tanto, la eliminación del Ca^{++} extracelular o el bloqueo de su acción, por ejemplo con la competencia del magnesio (Mg^{++}), disminuye e incluso inhibe la liberación de acetilcolina, como ocurre con algunos venenos y toxinas, como la toxina botulínica.

Implicaciones funcionales de la acetilcolina

Existen tres diferentes apoyos empíricos que relacionan la acetilcolina con funciones cognitivas.

En primer lugar, hay que hacer mención de la "hipótesis colinérgica" de la disfunción geriátrica de memoria, la cual intenta dar explicación al deterioro cognitivo que experimentan los sujetos de edad avanzada y aquellos que padecen la enfermedad de Alzheimer, como resultado de una disfunción colinérgica. Así, se están llevando a cabo estudios con drogas colinérgicas (sobre todo anticolinesterasas [antiACE]) y su posible influencia a la hora de detener o incluso mejorar el rendimiento cognitivo. También se ha

visto que tras la administración de anestésicos y agentes antidepresivos anticolinérgicos, aparecen síntomas típicos de la demencia, tales como el olvido y la confusión. Además, hay una mayor predisposición en los ancianos de padecer experimentalmente un bloqueo colinérgico. Esto es consistente con las observaciones que atribuyen esta supuesta mayor sensibilidad de los ancianos respecto a los jóvenes, en lo referente a los efectos anticolinérgicos adversos de fármacos tales como los antidepresivos tricíclicos (ATCs), que como hemos mencionado anteriormente inducirían a un deterioro cognitivo. Parece estar claro que ciertos aspectos de la actividad colinérgica del cerebro se ven mermados a medida que envejecemos a nivel de inervación cortical y del hipocampo; sin embargo, los relativamente pequeños efectos de la escopolamina (antagonista muscarínico) no explican por sí mismos el significativo deterioro cognitivo general debido a la edad avanzada. Más bien hay que tomar en conjunto la influencia del declive normal por la edad de otros neurotransmisores, tales como las catecolaminas (dopamina, noradrenalina y adrenalina), la serotonina o el glutamato, que se hallan también implicados tanto en la cognición como en la memoria.

El segundo apoyo se halla en los efectos anticolinérgicos derivados del uso de antidepresivos tricíclicos y su perjudicial influencia en la cognición; desde que los antidepresivos son cada vez más específicos, se ha observado que no sólo ahora esos efectos anticolinérgicos son cada vez menos frecuentes, sino que además, algunos de estos antidepresivos (ej. ISRS¹³¹) han demostrado ser incluso beneficiosos para un buen rendimiento cognitivo. Tras la primera ingestión de un antidepresivo se han descrito efectos tales como la sedación, detrimento psicomotor y perturbaciones en la memoria; tras un tratamiento prolongado con los mismos, los aspectos sedativos y psicomotores van disminuyendo, pero no así los desórdenes en la memoria. De este modo, fármacos tricíclicos tales como la nortriptilina y la amitriptilina, o tetracíclicos como la maprotilina, tienen comprobados efectos perjudiciales en la memoria, la atención y la concentración que pueden ser continuos mientras dure el tratamiento. Los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAOs) tienen efectos anticolinérgicos similares a los antidepresivos tricíclicos, pero menos pronunciados. La segunda generación de antidepresivos y los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) se consideran como libres de efectos anticolinérgicos, e incluso los inhibidores reversibles de la recaptación de la monoaminoxidasa (IRMAOs) pueden hasta mejorar las funciones cognitivas.

Por último, hay una serie de estudios centrados en el uso de drogas colinérgicas como instrumentos con los que analizar la base neuroquímica de la cognición humana. Desde este punto de vista, hay que ver si existe una relación directa entre efectos anticolinérgicos y detrimento en la memoria, o si este efecto se debe a los diferentes procesos de selección atencional, esfuerzo invertido y reducción de los recursos debidos a los mismos. Tanto la escopolamina (antagonista de los receptores muscarínicos de la acetilcolina) como la nicotina (agonista de los receptores nicotínicos de la acetilcolina) han sido usados para el estudio de la función de la acetilcolina en la atención y la memoria y para averiguar qué aspectos de la memoria y otros cambios cognitivos se producen al envejecer. En concreto,

¹³¹ ISRS Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina

la acción de la escopolamina se ve reflejada en varios aspectos del funcionamiento cognitivo: perjudica la memoria (tanto de trabajo como a largo plazo), altera la selección y evaluación de la información ambiental y causa sedación (lo cual interfiere en la atención y la vigilancia; hay que resaltar que los efectos sedativos de la escopolamina se han mostrado como independientes al déficit de memoria). En general, las disfunciones cognitivas inducidas por la escopolamina pueden ser contrarrestadas si se administra nicotina o cualquier otro tipo de droga que sea agonista del sistema colinérgico, si bien este efecto no se da siempre con estimulantes del SNC (lo cual indica que los efectos anticolinérgicos se hallan estrechamente relacionados con las alteraciones en las funciones de memoria).

ANEXO 7.

ALTERACIONES EXTRACELULARES DE LOS TRASTORNOS AFECTIVOS

Los avances tecnológicos y en la metodología de investigación han permitido estudiar con más precisión los supuestos modelos fisiopatológicos y descubrir de forma simultánea multitud de nuevos mecanismos también relacionados con la enfermedad. Se han dedicado importantes esfuerzos en dilucidar si los diferentes mecanismos descritos podían ser factores causantes de la enfermedad, pero en los últimos años, se ha desarrollado una nueva manera de orientar las investigaciones que consiste en identificar la contribución de estos hallazgos en el complejo sistema que conforma la neurobiología de los Trastornos Afectivos. Esta nueva tendencia implica una ardua tarea de estudiar y delimitar las relaciones entre los diferentes sistemas y niveles que conforme un sistema capaz de explicar la fisiopatología de los Trastornos Afectivos.

En las décadas de los 60 y 70 se dedicó un gran esfuerzo al estudio de los aspectos extracelulares de la transmisión sináptica, ya que se creía que éste era el sustrato principal de la fisiopatología de los Trastornos Afectivos. Se describieron alteraciones en los sistemas de neurotransmisión, principalmente de noradrenalina (NA), serotonina (5HT) y dopamina (DA), a la par que se desarrollaban agentes terapéuticos que incidían a este nivel. Pero en estos últimos años se ha visto que la causa última de los Trastornos Afectivos es mucho más compleja que el simple hecho de una alteración en la actividad de los sistemas de neurotransmisión. Se propuso que las monoaminas no tenían un efecto directo sobre la regulación del humor, sino que tenían un papel fundamental en la modulación de otros sistemas neurobiológicos implicados en la recuperación de la depresión.

ALTERACIONES CELULARES Y MOLECULARES EN LOS TRASTORNOS AFECTIVOS

En los últimos años se ha realizado un estudio exhaustivo de los mecanismos de transducción de la señal implicados en la respuesta neuronal. En el SNC los mecanismos de transducción de señal intracelular son los responsables de coordinar la información y la respuesta celular, de tal manera que dichas alteraciones moleculares pueden conducir a un desequilibrio en múltiples mecanismos neurotransmisores. Esto podría explicar la variedad clínica observada en los trastornos depresivos, así como el tiempo que los fármacos necesitan para ejercer su acción antidepresiva.

ANEXO 8.

CONTROL RECÍPROCO ENTRE LA CORTEZA PREFRONTAL Y LOS NÚCLEOS DEL RAJE. PAPEL DE LOS RECEPTORES DE SEROTONINA

La corteza prefrontal (CPF) juega un papel crucial en funciones cerebrales superiores como la cognición, siendo la corteza cerebral más evolucionada en humanos. La corteza cerebral está densamente inervada por aferencias aminérgicas que se originan en el cerebro medio: los núcleos del rafe (NR), el locus coeruleus y el área tegmental ventral, que ejercen un papel neuromodulador de la actividad cortical. Estudios en humanos han implicado a la CPF en patologías psiquiátricas severas como la depresión o la esquizofrenia. A su vez, la mayor parte de los fármacos antidepresivos utilizados actualmente (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina) tienen al sistema serotoninérgico como diana terapéutica.

En la presente Tesis se ha estudiado el circuito que se establece entre la CPF medial (CPFm) y los núcleos dorsal y medial del rafe (NDR y NMR) con el objetivo principal de conocer cómo se controlan recíprocamente estas dos áreas cerebrales. Para ello hemos utilizado microdiálisis intracerebral en rata despierta y electrofisiología unitaria extracelular en animal anestesiado.

Específicamente, hemos descrito el mecanismo utilizado por la CPFm para controlar la actividad de las neuronas serotoninérgicas del NDR. Este mecanismo implica una excitación inicial glutamatérgica a través de receptores iGluR (NMDA y AMPA/KA), tras lo cual aumenta la liberación de serotonina en el NDR, que inhibe a otras neuronas serotoninérgicas a través de receptores 5-HT_{1A}. Adicionalmente, la excitación de interneuronas GABAérgicas de los NR inhibe a las neuronas serotoninérgicas a través de receptores GABA_A.

La CPFm expresa receptores para la serotonina 5-HT_{1A} (inhibitorios) y 5-HT_{2A} (excitatorios) abundantemente, pero se desconoce su localización exacta y su papel funcional. Nuestros trabajos muestran cómo la activación de estos receptores corticales disminuye y aumenta, respectivamente, la actividad de las neuronas serotoninérgicas del NDR y la liberación de serotonina en la CPFm. Además, la activación cortical de receptores 5-HT_{2A} por el alucinógeno DOI aumenta de forma global la actividad de las neuronas piramidales de la CPFm y con ello la actividad del circuito, traduciéndose en un aumento en la liberación cortical de serotonina. Así, el aumento de la actividad de las neuronas piramidales por receptores AMPA, ya sea administrando AMPA o aumentando las concentraciones extracelulares de glutamato endógeno mediante la desinhibición del tálamo, incrementan la liberación cortical de serotonina en respuesta al aumento en la actividad del circuito CPFm-NR. Estos resultados sugieren un efecto sinérgico parecido a la LTP entre la activación de receptores 5-HT_{2A} corticales y receptores AMPA. Paralelamente, experimentos farmacológicos y lesiones del tálamo muestran que los

receptores 5-HT2A responsables de la excitación piramidal inducida por DOI no se encuentran en terminales talamocorticales.

Además, describimos un efecto global inhibitorio de la serotonina en la CPF. Hemos caracterizado la presencia de receptores 5-HT1A y 5-HT2A en neuronas piramidales de CPFm, *que están ampliamente coexpresados* y cuya actividad induce respuestas opuestas en la actividad piramidal. *Se ha propuesto una localización de los receptores 5-HT1A y 5-HT2A* en distintos compartimentos de las neuronas piramidales: los primeros se localizarían en el cono axonal (un lugar muy importante para la generación del potencial de acción) mientras que los segundos se encontrarían en la dendrita apical. El importante papel inhibitorio de los receptores 5-HT1A en la generación del potencial de acción y la posible existencia de proyecciones GABAérgicas desde los NR explicarían el predominante papel inhibitorio que los NR ejercen en la CPFm.

Finalmente describimos la presencia de receptores 5-HT3 en un conjunto de neuronas corticales localizadas cerca de la línea media, posiblemente GABAérgicas, que controlarían la actividad piramidal a nivel de su dendrita apical.

Estos resultados ayudan a comprender el funcionamiento de la CPF y el papel de la serotonina en la función cerebral.¹³²

¹³² <http://www.tesisenxarxa.net/TDX-0315105-090214/>

ANEXO 9.

ESTRESADOS Y DEPRIMIDOS¹³³

La tristeza y la melancolía son dos sentimientos presentes en algún momento de la vida de todas las personas, al igual que la alegría y el placer. Los dos primeros no son en sí patológicos pero, cuando se manifiestan de forma severa y persistente, se convierten en la enfermedad que denominamos *depresión*.

Numerosos textos antiguos contienen descripciones de lo que hoy conocemos por depresión. A través de los textos médicos y no médicos más conocidos encontramos que, entre otros, la historia del rey Saúl en el Viejo Testamento y el suicidio de Ajax en la *Iliada* de Homero describen ya la sintomatología de síndromes depresivos. Hipócrates (460-377 a.C.) utilizó, por primera vez, el término *melancolía* (melancolía, del griego bilis negra). En *De la naturaleza del hombre*, Hipócrates anotó la ahora famosa sentencia: *La pena y el temor, cuando son persistentes, provocan la melancolía*. Hipócrates creía que la melancolía era causada por un desajuste en el que predominaba uno de los cuatro humores, la bilis negra, y prescribía como tratamiento básico las purgas y los sangrados. La melancolía es la única condición patológica cuyo nombre original ha sobrevivido desde la primera clasificación, debida a Hipócrates, de las enfermedades basada en los cuatro humores, hasta nuestros días.

En la clasificación contemporánea de los desórdenes psiquiátricos, la melancolía es definida como un subtipo de *depresión mayor*. A su vez, la depresión mayor es una categoría diagnóstica de los trastornos del estado de ánimo, entre los que también se encuentran la distimia, la ciclotimia y los desórdenes bipolares, entre otros. La depresión es un trastorno del estado del ánimo. Los enfermos que la padecen sufren un humor depresivo, una pérdida de la capacidad de interesarse y disfrutar de las cosas, así como una disminución de su vitalidad que lleva a una reducción de su nivel de actividad. También es característico que muestren sentimientos de culpa, dificultad para concentrarse, trastornos del sueño y del apetito, pérdida de confianza en sí mismo, perspectiva sombría del futuro y pensamientos de muerte o suicidio. La depresión supone, por tanto, una claudicación psicofísica, o sea, que se manifiesta tanto en el plano psíquico como en el somático. Estos cambios originan, además, un deterioro del funcionamiento interpersonal, social y laboral. A nivel laboral implica un deterioro en las relaciones con los compañeros, una disminución en la calidad y el rendimiento laboral, así como un aumento del absentismo.

Dada la elevada prevalencia de la depresión en la sociedad occidental actual, Gerald Klerman¹³⁴ ha llegado a afirmar que nos encontramos en la era de la melancolía. Los costes económicos, directos e indirectos, de la depresión son elevadísimos. Además, diversas líneas de evidencia indican una importante contribución de la depresión a la morbilidad

¹³³ María Isabel Amores Sánchez. Médico de Familia y doctoranda en la Cátedra de Farmacología y Terapéutica Clínica de la Universidad de Málaga España.

¹³⁴ Gerald Klerman, psiquiatra americano..

médica. De hecho, los pacientes deprimidos tienen un mayor riesgo de muerte prematura. Diversos estudios epidemiológicos apuntan a la depresión como un factor independiente de riesgo de enfermedad cardiovascular. También se ha asociado con una disminución en la densidad mineral de los huesos y, por tanto, con una predisposición a la osteoporosis. Por su elevada prevalencia y por los elevados costos personales, sociales y sanitarios que conlleva, estos cuadros han adquirido una importancia notable en todos los programas de prevención y gestión de la salud. No es una enfermedad que concierna únicamente al especialista, pues a éste llegan tan sólo el 10% de casos. El resto de estos enfermos son asistidos por otros médicos no psiquiatras o no acuden a ninguna consulta. En muchas especialidades (gastroenterología, medicina familiar, endocrinología, cardiología, etc.), la depresión alcanza el 20-25% de las consultas, dato que revaloriza la importancia del conocimiento de esta enfermedad para cualquier médico.

La denominada *hipótesis de las aminas biógenas*, postulada a mediados de los años sesenta, es uno de los hitos en el campo de la depresión. Esta hipótesis postulaba que la depresión refleja un desequilibrio en las concentraciones de aminas biógenas (principalmente, noradrenalina y serotonina) en el sistema nervioso central. Estas conclusiones se basaban en observaciones que mostraban que diversos fármacos antidepresivos aumentaban las concentraciones sinápticas de noradrenalina o serotonina y que la *reserpina*, un fármaco que disminuye drásticamente las concentraciones de noradrenalina, podía causar síntomas similares a la depresión.

La enorme repercusión que los *inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina*, como la *fluoxetina*, han tenido en el tratamiento de la depresión en los últimos decenios ha contribuido a convertir la serotonina en el neurotransmisor más asociado a este trastorno. Aunque los actuales antidepresivos serotoninérgicos actúan básicamente bloqueando la recaptación de este neurotransmisor, la identificación de múltiples subtipos de receptores serotoninérgicos ha incrementado el interés de la comunidad científica en la identificación y el desarrollo de nuevos agentes serotoninérgicos antidepresivos cada vez más específicos.

Aunque la noradrenalina y la serotonina son las aminas biógenas que más se han asociado a la fisiopatología de la depresión, parece que también la dopamina puede desempeñar un papel en este trastorno. De hecho, parece que la actividad dopaminérgica podría estar disminuida en la depresión, pues los fármacos y enfermedades que reducen su concentración se han relacionado con síntomas depresivos y, por contra, los fármacos que incrementan las concentraciones de dopamina reducen la sintomatología depresiva.

Las características clínicas y bioquímicas de la depresión se asemejan a las que se manifiestan durante el *estrés agudo*. El término estrés fue introducido en la biomedicina por Selye, quien en 1936 describió el síndrome de adaptación generalizada que ocurre en reacción a situaciones adversas. La respuesta al estrés tiene dos efectores principales, el eje hipotálamico-pituitario-adrenal (HPA) y el sistema nervioso simpático. Pues bien, ambos efectores también parecen jugar un papel destacado en la depresión. En efecto, en la depresión se ha identificado una activación mantenida del sistema nervioso simpático y la *hipercorticosolemia* ha sido una de las señales biológicas más reproducibles, aunque no es

ni específica ni universal. La caracterización bioquímica de la hormona liberadora de corticotropina (CRH) y diversos hallazgos clínicos en relación con ella refuerzan la hipótesis de que, en la depresión, la hipercortisolemia es el resultado de un aumento en la actividad CRH. En subtipos de depresión con características atípicas como fatiga, hipersomnio e hiperfagia, la desregulación parece ser de signo opuesto, con una *disminución* de la actividad CRH y, secundariamente, la disminución de la función del eje HPA. En todo caso, hay que mencionar que la naturaleza de la asociación entre estrés y depresión es un área objeto de intenso debate.

También se han descrito, en relación con la depresión, disfunciones en la hormona del crecimiento, el eje tiroideo, los receptores de sustancias opioides endógenas, los aminoácidos neurotransmisores (en especial, el GABA) y la sustancia P. Los resultados de estos estudios apoyan la idea de que los neuropéptidos son elementos claves en la biología de la depresión y abren camino para nuevas estrategias de tratamiento farmacológico antidepresivo que vayan más allá de la hipótesis de las aminas biógenas.

En conclusión, el estrés y la depresión, dos males de nuestro tiempo asociados a los hábitos y modos de vida imperantes en la sociedad occidental actual, tienen una base biológica común que justifica la elevada frecuencia en que aparecen asociados.

REFERENCIAS

1. Altar CA. Neurotrophins and depression. Trends Pharmacol Sci 1999.
2. Bradford, H.F. "Fundamentos de Neuroquímica". Ed. Labor, 1988.
3. BRONZINO, J.D. The Biomedical Engineering Handbook. Introducción a la Sección XIII y capítulo 126. Second Edition, IEEE Press and CRC Press. 2000.
4. CARR, JOSEPH J.; BROWN, JOHN M. "Introduction to biomedical equipment technology" Cuarta Edición. Ed. Prentice Hall. Upper Saddle River, NJ. I.S.B.N. : 0-13-010492-2 2001
5. Delgado Alberto. "Inteligencia Artificial y Minirobots". Bogota D.C. Colombia. Ecoe Ediciones. Julio 1998.
6. Dinan TG. Psyconeuroendocrinology of mood disorders. Curr Opin Psychiatry 2001; 14: 51-55.
7. DREVETS WC. Prefrontal cortical-amygdalar metabolism in major depression. Ann N Y Acad Sci 1999; 877: 614-637.
8. Duman RS, Heninger GR, Nestler EJ. A molecular and cellular theory of depression. Arch Gen Psychiatry 1997.
9. Daniel Dumitru, Anthony A. Amato Machiel Zwarts. Electrodiagnostic Medicine. Mosby. 1995.
10. Fischbach Gerald D. "Mente y cerebro". Investigación y Ciencia # 194, Noviembre de 1992.
11. Freeman James, Skapura David. "Redes Neuronales: Algoritmos, aplicaciones y técnicas de programación". Delaware E.U.A. Addison Wesley Iberoamericana S.A. 1993
12. George M, Belmaker R. Transcranial magnetic stimulation in neuropsychiatry. American Psychiatric Press, First Edition, 2000.
13. Gómez-Jarabo, G. (ed.): "Farmacología de la conducta: Manual Básico para Psicoterapeutas y Clínicos". Ed. Síntesis Psicología. Madrid. 1997.
14. Hoffman Re, Boutros N. Transcranial magnetic stimulation studies of Schizophrenia. Epilepsy Behavior 2001; 2:S30-S35.
15. Holsboer F. Neuroendocrinology of mood disorders. In: Bloom FE, Kupfer DJ (ed). Psychopharmacology: the fourth generation of progress. New York: Raven Press, 1995:957-68.
16. Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM. Principles of Neural Science, 4th ed. McGraw-Hill, New York (2000). ISBN 0-8385-7701-6
17. Manji HK, Lenox HR. Signaling: Cellular insights into pathophysiology of bipolar disorder. Biol Psychiatry 2000.
18. Ratey, John J. (2003), Cerebro: manual de instrucciones, Mondadori. ISBN 978-84-397-0991-6.
19. Rossini PM, ROSSI SS. Clinical applications of motor evoked potentials. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1998; 106:180- 94.
20. Schultz W. Dopamine neurons and the role in reward mechanisms. Curr Opin Neurobiol 1997.

21. Siegel, G. J.; Agranoff, B.W.; Wayne, R.; Molinoff, P.B. (eds.): "Basic Neurochemistry" 5th Edition. Raven Press, New York, 1993.
22. <http://www.alasbimnjournal.cl/revistas/13/gallitotal.html>
23. <http://www.alpha-stim.com/repository/assets/images/image002-2.jpg>
24. <http://prodem.com.mx/manuales/MANUAL%20AS%20SCS.pdf>
25. <http://www.elmundo.es/elmundosalud/2008/02/06/neurociencia/1202303660.html>
26. <http://www.hms.harvard.edu/research/brain/atlas.html>
27. http://www.mpipsykl.mpg.de/pages/forschung/ohl_5.htm
28. <http://serendip.brynmawr.edu/bb/kinser/Fine2.html>
29. <http://faculty.virginia.edu/behvr-neuro-lab/hassert.html>
30. <http://www.flyfishingdevon.co.uk/salmon/year1/neurotr.htm>
31. http://www.cite-sciences.fr/francais/ala_cite/science_actualites/sitesactu/dossier.php?langue=an&id_dossier=101&id_article=4563&tc=QACTU
32. <http://www.physorg.com/preview79289710.html>
33. <http://learn.genetics.utah.edu/units/addiction/genetics/neurobiol.cfm>
34. <http://www.bipolares.cl/bipo1.htm>
35. http://www.healthatoz.com/healthatoz/Atoz/common/standard/transform.jsp?requestURI=/healthatoz/Atoz/ency/mood_disorders.jsp
36. <http://yoaprendo.wordpress.com/2007/07/13/desordenes-del-estado-de-animo/>
37. http://www.nytimes.com/2007/09/04/health/04psych.html?_r=1&em&ex=1189051200&en=13c932cc4a338702&ei=5087%0A&oref=slogin
38. http://www.dbsalliance.org/site/PageServer?pagename=about_MDOOverview
39. http://www.dbsalliance.org/site/PageServer?pagename=about_depression_overview
40. <http://www.depression-guide.com/lang/es/unipolar-depression.htm>
41. <http://www.svmi.org.ve/revistas/vol17n3/medint.pdf>

42. <http://www.w-h-a.org/wha/resultsnav.asp?weblink=no&color=C2D9F2&id=111>
43. http://www.revneuropsi.com.ar/pdf/Disf_Cogn_Bagnati.pdf
44. <http://www.ucm.es/info/fmed/medicina.edu/psiquiatria/origen.htm>
45. <http://www.medmayor.cl/odontologia/tercero/farmacologia/farmsistextrapiramid.doc>
46. http://stavinginshape.com/3chsbuffalo/libv_espanol/m01s.shtml
47. <http://www.depression.org/articulos/articulo.php?id=11>
48. <http://www.abolitionist-society.com/forum/viewtopic.php?t=302&start=0&postdays=0&postorder=asc&highlight=&sid=39905963f0613abf3eb34306e759cad7>
49. <http://www.biopsychiatry.com/subgenua1.html>
50. http://www.biopsicologia.net/fichas/page_79.html
51. <http://www.respuestasaladepresion.com/consulta/tratamientoyconsultas.php>
52. <http://med.javeriana.edu.co/publi/vniversitas/serial/v43n2/0034%20ESTIMULACION.PDF>
53. http://www.psiquiatria.org.co/php/docsRevista/144311Art03_%20Neuropsiquiatria_%20en_%20Colombia.pdf

ABREVIATURAS

5-HIAA:	Ácido 5-hidroxitriptofano
5-HT:	<i>Serotonina.</i>
5-HTP:	<i>5-hidroxitriptofano</i>
AC:	Adenililciclase.
ACh:	Acetilcolina.
ACTH:	Hormona adrenocorticotrófica.
AD:	Antidepresivo.
AMPc:	Adenosin Monofosfato cíclico.
AR:	Receptores adrenérgicos.
ARAS:	Sistema reticular activador ascendente.
ARNm:	Ácido ribonucleico mensajero
ATP:	Adenosin trifosfato.
ATV	Área tegmental ventral
BDNF:	Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro.
CaM-KII:	Proteína cinasa II dependiente de Ca ²⁺ /Calmodulina.
CB:	Proteína de unión a calcio calbindina
CCK:	Neuropéptido colecistoquinina
Cg1:	Área cingulada 1 de la corteza prefrontal
CM:	Núcleo centromedial del tálamo
COMT:	Catecol-O-metiltransferasa.
CPF:	Corteza Prefrontal.
CPFm	Corteza prefrontal medial
CR:	Proteína de unión a calcio calretinina
CRE:	Elemento respuesta al AMPc.
CREB:	Elemento respuesta de unión al AMPc ("cAMP Response Element Binding protein").
CREB-P:	CREB fosforilado.
CRF:	Factor liberador de corticotrofina.
DAG:	Diacilglicerol.
DBH:	Dopamina β- hidroxilasa.
DLAA:	Descarboxilasa de los L-aminoácidos aromáticos
DM:	Depresión Mayor.
EEM:	Error estándar de la media
FS:	Neurona de descarga rápida (fast spiking)
GABA:	Ácido γ-aminobutírico
GC:	Glucocorticoides.
GTP:	Guanosin trifosfato.
HPA:	Eje hipotálamo-hipofisiario-adrenal.
HPLC:	Cromatografía líquida de alta resolución
ICER:	repressor temprano inducido por AMPc ("Inducible cAMP Early Represor").
iGluRs:	Receptores ionotrópicos del glutamato

IL:	Área infralímbica de la corteza prefrontal
i.p.:	Administración intraperitoneal
IP₃:	Inositol trifosfato.
ISRS:	Inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina
IS:	Neurona de descarga irregular (irregular spiking)
i.v.:	Administración intravenosa
KA:	Kainato
LC:	Locus coeruleus.
LCR:	Líquido cefalorraquídeo
Leu:	Leucina.
L-Trp:	Aminoácido L-triptófano
MAO:	Monoamino Oxidasa.
MD:	Núcleo mediodorsal de tálamo
MDD:	Depresión Mayor (Major depressive disorder)
mGluRs:	Receptores metabotrópicos del glutamato
MOs:	Corteza motora secundaria
MRI:	Imagen de Resonancia Magnética.
NA:	Noradrenalina.
NMDA:	N-metil-D-aspartato
NDR:	Núcleo dorsal del rafe
NMR:	Núcleo medial del rafe
NPY:	Neuropéptido Y
NR:	Núcleos del rafe
NRIs:	Inhibidores del transportador para la noradrenalina.
OMS:	Organización Mundial de la Salud.
PCPA:	Paraclorofenilalanina
PET:	Tomografía por Emisión de Positrones.
Phe:	Fenilalanina.
PIP₂:	Fosfatidilinositol bifosfato.
PKA:	Proteína cinasa A.
PKC:	Proteína cinasa C.
PL:	Área prelímbica de la corteza prefrontal
PLCβ:	Fosfolipasa C beta.
PSTH:	Histograma de periestímulo
PV:	Proteína de unión a calcio parvalbúmina
PVN:	Núcleo paraventricular.
REM:	Sueño de movimientos oculares rápidos.
RS:	Neurona de descarga regular (regular spiking)
s.c.:	Administración subcutánea
SERT:	Transportador para serotonina.
SNC:	Sistema Nervioso Central.
SSRIs:	Inhibidores selectivos del transportador de serotonina.
SS:	Neuropéptido somatostatina
TCAs:	Antidepresivos tricíclicos.
TPH:	Triptófano hidroxilasa

Trp: Triptofano.
Val: Valina.
VIP: Neuropeptido vasoactivo intestinal
VMAT: Transportador Vesicular de monoaminas.

Adriana Del Pilar Noguera Torres (Tunja, 1985-). Bachiller académico del Colegio de Boyacá graduada en 2002, Estudiante de Ingeniería Electrónica de la Universidad Santo Tomás de Aquino de Tunja, Miembro del Grupo Vital Signal & Control USTATUNJA dedicado a la investigación en el área de bioingeniería.

Miguel Ángel Samacá Contreras (Tunja, 1986-) Bachiller Técnico en Electricidad y Electrónica del Colegio INEM Carlos Arturo Torres de Tunja, Estudiante de Ingeniería Electrónica de la Universidad Santo Tomás de Aquino de Tunja, Miembro del Grupo Vital Signal & Control USTATUNJA dedicado a la investigación en el área de bioingeniería.

Juan Carlos Guerrero Morales (Tunja, 1986-) Bachiller Académico con Especialización en Artes (Educación Musical) del Colegio de Boyacá, Estudiante de Ingeniería Electrónica de la Universidad Santo Tomás de Aquino de Tunja, Miembro del Grupo Vital Signal & Control USTATUNJA dedicado a la investigación en el área de bioingeniería, Miembro del Grupo NMT-9, Miembro Consejo Nacional de Nanociencia y Nanotecnología, y Miembro del IEEE Nanotechnology Council.

Oscar Eduardo Umaña Méndez (Bogotá, 1949-) Ingeniero Electrónico Universidad Javeriana 1973, Magíster en Administración de Empresas Universidad de los Andes 1989, Especialista en Instrumentación Electrónica Universidad Santo Tomás Tunja con énfasis en Instrumentación Médica 2007. Docente investigador miembro del Grupo Vital Signal & Control USTATUNJA.

RESUMEN

Los sistemas de control y monitoreo de señales biológicas tienen, como en la gran mayoría de aplicaciones, una etapa electrónica, y esto es debido a la convergencia de la tecnología enfocada a la integración a gran escala. Hace algunos años se debía usar aparatos muy robustos y uno para cada una de las variables que teníamos que manejar, ahora en un único dispositivo de tamaño considerablemente pequeño logramos adquirir, controlar y monitorear la cantidad de variables o procesos en tiempo real y con una gran ventaja: de forma remota, así, desde la comodidad del hogar o desde el lugar en el cual nos encontremos se tendrá información oportuna de los procesos sin la necesidad de desplazamientos innecesarios.

El trabajo de la electrónica adquiere vital importancia y se abre paso en uno de los campos de la medicina en los que, gracias a la física, la biología y la química, no había tenido mayor participación: la neuropsiquiatría. En este trabajo presentamos la Estimulación Alfa-Wave transcraneal desarrollada por el neurobiólogo Dr. Daniel L. Kirsch⁽¹⁾, en este marco de trabajo, nuestro grupo de investigación desarrolla un trabajo con un enfoque similar pero con distintas técnicas y materiales de uso común como el microcontrolador de la familia HC08 de Freescale² y su versión flash³ HC908GP32. También revisamos los antecedentes de la electroestimulación y, sobre todo, la labor de la electrónica en la neurología, con una práctica no invasiva para alterar la actividad cerebral. Inicialmente desarrollada como un diagnóstico para medir la excitabilidad y conectividad del tejido nervioso, para el mapeo de las funciones cerebrales, y por su capacidad de modular la excitabilidad del tejido cerebral, tiene un papel importante en el tratamiento de varias condiciones neuropsiquiátricas.

¹ http://www.alpha-stim.com/languages/espanol_SCS.html

² Freescale Semiconductor es una compañía global líder en la industria de semiconductores enfocada proveer procesamiento embebido y productos de conectividad.

³ La memoria flash es una forma evolucionada de la memoria EEPROM que permite que múltiples posiciones de memoria sean escritas o borradas en una misma operación de programación mediante impulsos eléctricos, frente a las anteriores que sólo permite escribir o borrar una única celda cada vez.