

## Esquizofrenia, genética y complejidad

Henning Jensen Pennington (\*)

*Universidad de Costa Rica*

---

**Resumen.** El artículo plantea la necesidad de no sobresimplificar fenómenos complejos como el de la esquizofrenia, pues su etiología implica la interacción de aspectos genéticos, biológicos y sociopsicológicos. Se plantea que el mismo conocimiento genético imposibilita la asunción de estas posiciones radicales, razón por la cual la investigación biológica actúa con cautela en la formulación de hipótesis causales. No obstante, se pone de manifiesto la interpretación inapropiada de los resultados de investigaciones genéticas y biológicas, cuando por un lado, se postula la complejidad del fenómeno, pero por otro lado y por un acto de simplificación cognoscitiva, se desatiende esa complejidad y se da el salto hacia explicaciones monocausales. La actividad investigativa en el campo de la esquizofrenia se enfrenta entonces a la responsabilidad histórica de dar a cada elemento el lugar que le corresponde en la intrincada red de elementos que influyen en la aparición y desarrollo de la esquizofrenia.

**Palabras clave:** esquizofrenia, factores genéticos, factores ambientales.

**Abstract.** The article raises the necessity of not oversimplifying complex phenomena like schizophrenia, because its ethyology implies the interaction of genetic, biological, and sociopsychological aspects. The paper states that genetic knowledge disables the assumption of these radical positions, reason for which the biological investigation acts with caution in the formulation of causal hypotheses. However, the unsuitable interpretation of the results of genetic and biological investigations is shown when the complexity of the phenomenon is postulated but, by an act of cognoscitive simplification, that complexity is neglected and the interpretation moves towards monocausal explanations. The research activity in the field of the schizophrenia faces then the historical responsibility to give to each element its corresponding place in the intricate network of elements that influence the appearance and development of the schizophrenia.

**Key Words:** Schizophrenia, genetic factors, environmental factors.

---

(\*) Dirección postal: Instituto de Investigaciones Psicológicas, Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, San José, Costa Rica. Ce: [hjensen@cariari.ucr.ac.cr](mailto:hjensen@cariari.ucr.ac.cr)

En uno de sus últimos y, a la vez, más complejos y pesimistas ensayos, “Análisis terminable e interminable”, publicado en 1937, Sigmund Freud se preguntaba acerca de los factores que podían ser desfavorables para la acción terapéutica del psicoanálisis; o sea, aquellos factores que representarían obstáculos y limitaciones para la acción terapéutica de la psicoterapia o del psicoanálisis propiamente dicho.

Freud señalaba, en aquel momento, los siguientes aspectos:

1. la influencia de experiencias traumáticas tempranas,
2. lo que él llamaba “transformaciones del yo”, o sea formaciones caracterológicas resultantes del desarrollo más o menos estable de estructuras y procesos defensivos,
3. y, en última instancia, mas no por ello de menor importancia, los factores constitucionales.

Indicaba Freud, en el mismo ensayo, que todos los trastornos neuróticos se deben a una etiología mixta; es decir, a la acción conjunta y recíproca de factores constitucionales y accidentales. Sin embargo, él ponía en duda si realmente debía hablarse, a pesar de su indudable importancia, acerca de la acción de factores constitucionales o genéticos a partir del nacimiento, o si más bien sería más adecuado utilizar otra fórmula que permitiese concebir una intensidad variable de los factores constitucionales en diferentes momentos de la vida (Freud, 1937). En cuanto a la efectividad de los procesos psicoterapéuticos, concluía Freud que es imposible eliminar totalmente la influencia de esos factores constitucionales, pero que además tal objetivo sería indeseable: lo que el psicoanálisis debía proponerse era “mitigar” su influencia.

Las preguntas de Freud –y también sus respuestas-, formuladas hace más de 60 años, tienen hoy una indiscutible actualidad: nos son contemporáneas en todos sus extremos, no sólo porque anticipan algunos de los problemas del presente, sino porque, con una intuición rayana con la clarividencia, señala aspectos de la acción genética que sólo muchos años después llegarían a ser conocidos con mayor exactitud por la ciencia. En efecto, lo que Freud llamaba “reforzamiento de la acción de factores constitucionales en diferentes momentos de la vida”, es un fenómeno que hasta hace poco tiempo le es familiar a la investigación genética.

La biología moderna concibe al desarrollo humano como un proceso de organización de creciente complejidad (neguentropía). Esta visión implica que hemos de contar con una indeterminación; es decir, con incertidumbre en la predicción del comportamiento humano y su desarrollo. Además, el alto grado de complejidad conduce a la individualidad, a la vez que propicia la autodeterminación, en tanto que, al aumentar la complejidad con el desarrollo, el ser humano no sólo se convierte en un ser más organizado, sino que se vuelve un organizador (Emde, 1991).

La biología molecular y celular han demostrado que los genes se activan y desactivan (Jacob y Monod, 1961; Emde, 1991) y, por lo tanto, las influencias genéticas cambian a lo largo de la vida – he aquí la intuición anticipatoria de Freud, mencionada anteriormente. No obstante, el genoma se mantiene igual desde la concepción hasta la muerte, con excepción de mutaciones casuales o accidentales de genes individuales. Este hecho ha conducido a la frecuente conclusión de que la influencia genética sobre el desarrollo es constante y que no puede ser cambiada, a menos que se

apliquen medidas genético-tecnológicas. Ésta es, sin embargo, una conclusión errónea y que exige una puntualización de diferentes aspectos.

Una de estas puntualizaciones es que los genes no actúan directamente sobre el desarrollo. La actividad génica es directa únicamente sobre la síntesis de proteínas. Por ejemplo, se habla de genes estructurales que contienen información sobre las proteínas que son necesarias para el desarrollo del sistema nervioso. Estos genes estructurales son activados por otros genes, entre los cuales existe un complejo entrelazamiento. Entonces, la actividad de los genes es un proceso de intrincadas interacciones recíprocas, razón por la cual constituye una conclusión audaz y sobresimplificadora atribuir la presencia de un rasgo humano a la existencia de un gen único o incluso a un conjunto aislado de genes, sin tomar en consideración sus múltiples imbricaciones.

En el caso de la investigación genética de trastornos mentales, esta última posición es sólo asumida de manera excepcional y no es representativa del conocimiento existente. Ha de aclararse que este tipo de investigaciones apunta a la determinación de la “heredabilidad” de esos trastornos, entre ellos la esquizofrenia, pero este término no se refiere al origen del fenómeno o sus causas, sino a las posibilidades de explicación de las diferencias entre individuos.

La investigación genética de la esquizofrenia es paradigmática de este tipo de indagaciones en el campo de los trastornos mentales. Como es conocido, existen diversos enfoques metodológicos, entre los cuales se destacan los siguientes:

1. La investigación “genético-epidemiológica”, la cual incluye estudios familiares, estudios de gemelos monocigóticos y dicigóticos, y estudios de adopción.
2. La investigación de la transmisión genética, la cual incluye modelos de un “único *locus*”, modelos de “análisis de estructura latente” y modelos “poligénicos”.
3. Los estudios de ligamiento.

De manera extraordinariamente resumida y simplificada, la investigación ha llegado a las siguientes conclusiones en cada uno de estos enfoques:

1. Existe evidencia de que las diferencias individuales en la manifestación de la esquizofrenia pueden deberse, por lo menos parcialmente, a factores genéticos. Sin embargo, incluso investigadores con una orientación acentuadamente biológica, como lo son Faraone, Taylor y Tsuang (2002), conceden que los genes no pueden ser la única causa del trastorno.
2. Los mecanismos de transmisión genética no han sido identificados todavía. Los modelos poligénicos (oligogénicos y poligénicos multifactoriales) podrían ser más adecuados para comprender la complejidad genética involucrada en fenómenos heterogéneos como la esquizofrenia. De esta manera, ha de concebirse también la posibilidad de una etiología heterogénea, tanto en el ámbito genético propiamente dicho como en la interacción de la genética con factores ambientales en sentido amplio. Por esta razón, los modelos genéticos mendelianos resultan especialmente improductivos, razón por la cual experimentan una aplicación limitada en la investigación contemporánea en este campo, al contrario de lo que sugiere el profesor Bolaños. Estas observaciones son igualmente

válidas en el caso de estudios de ligamiento.

3. Lo dicho hasta ahora permite concluir, según nuestra opinión, que existe una tendencia a sobresimplificar fenómenos complejos, tanto por parte de los investigadores biológicos como de sus detractores. En el fondo, parece tratarse de una pseudocontroversia. Por un lado, es conveniente preguntarse si es válido postular que no existe ningún tipo de determinación genética sobre el comportamiento humano complejo, como en el caso de la esquizofrenia. Esta aserción parece, a todas luces, improbable en virtud de la influencia que tienen los genes sobre la estructura y el funcionamiento del cerebro. Por otro lado, también es improbable la formulación contraria, a saber, que existe una determinación unívoca y unilateral de parte de los factores genéticos, de manera que sería superfluo tomar en consideración procesos interpersonales, conflictos intrapsíquicos y reactividad frente al ambiente social. El mismo conocimiento genético imposibilita la asunción de estas posiciones radicales, razón por la cual la investigación biológica actúa con cautela en la formulación de hipótesis causales, cautela que el profesor Bolaños no toma en consideración suficientemente.

Es un principio básico de la genética del desarrollo que la acción de los factores genéticos se despliega siempre en interacción con el medio ambiente (inmediato y mediato) del genoma y es un conocimiento trivial que el ambiente incide en el desarrollo del cerebro. La acción génica es concebida desde una perspectiva dinámico-interaccionista. No existe pues un tránsito unidireccional del genoma hacia la persona, sino una red de interacciones de múltiples niveles. Es errónea entonces la presunción de que el genoma sea o contenga un programa que determine unilateral y unívocamente el desarrollo de un organismo y sus vicisitudes (Asendorpf, 1998).

Ya que las acciones genéticas y ambientales se encuentran en una permanente interacción, no es posible establecer un principio general y de validez universal sobre la relación entre la edad de una persona y la preponderancia de uno u otro factor en el estado actual de su desarrollo. Se ha vuelto entonces irrelevante y bizantina la discusión tradicional entre, por un lado, el desarrollo por maduración biológica (“nature”) y el desarrollo por experiencia o aprendizaje (“nurture”). Tanto los factores genéticos como ambientales son necesarios, pero no suficientes para explicar la esquizofrenia. Como lo hemos reiterado, el genoma y el ambiente de una persona se encuentran en una interacción indisoluble a lo largo de todo el desarrollo individual. No es posible establecer la contribución relativa del factor genético y del factor ambiental en un fenómeno específico de una persona individual, lo cual sin embargo no significa que fuese fútil determinar la contribución relativa de estos factores, con respecto a fenómenos específicos, en una población determinada.

Debe tenerse presente que la influencia relativa, genética o ambiental, puede variar de acuerdo con el fenómeno que sea estudiado. Por ejemplo, las diferencias en introversión entre los individuos de una población pueden deberse más a factores genéticos que ambientales que las diferencias en agresividad. En otra población, podría ser a la inversa. Esto se debe a que las diferencias genéticas o ambientales relevantes para la introversión o la agresividad, pueden ser de diferente magnitud y, además, pueden variar de una población a otra. La edad de la población estudiada puede ser otro factor importante. La influencia genética relativa en la esquizofrenia, por ejemplo, puede no deberse

a las diferencias en la estructura genética o la estructura ambiental, sino a las diferencias en la historia de la actividad génica y en la historia de la actividad ambiental. En resumen, ¿qué nos dicen las investigaciones sobre la interacción entre el genoma y el ambiente?

Hasta el momento, los resultados de la investigación científica indican que los factores genéticos constituyen factores de riesgo que no actúan de manera directa. Parecen tratarse de factores de la vulnerabilidad, la cual aumenta por efecto de su asociación con condiciones ambientales estresantes.

En los estudios genético-moleculares de trastornos mentales, realizados hasta el momento, no ha sido posible distinguir entre tres posibles conclusiones: (1) los genes en determinados cromosomas parecen conducir a un cierto grado de susceptibilidad, pero el efecto relativo sobre el riesgo es todavía muy pequeño, de manera que se requiere de muestras mucho más grandes de las que han sido investigadas hasta el momento; (2) en virtud del pequeño tamaño de las muestras, una segunda conclusión sería que genes determinados conducen a susceptibilidad en un pequeño número de familias (el fracaso en la replicación de muchos estudios puede reflejar los efectos de la heterogeneidad genética); (3) los resultados se deben al azar. No es posible todavía distinguir entre estas tres explicaciones de los resultados (Asendorpf, 1998).

Por otro lado, es todavía desconocida la cantidad de *loci* susceptibles, la cuota de recurrencia de riesgo determinada por cada *locus* y el grado de interacción entre los *loci*. Por ejemplo, en el caso de la esquizofrenia, la investigación genético-molecular establece por el momento que no parece existir un único *locus* mayor que pudiese dar cuenta de un porcentaje importante de la agregación familiar de este trastorno. A esto se suma el hecho de que un gen de susceptibilidad puede o no puede conducir a un trastorno específico, ambigüedad que posiblemente se deba a influencias ambientales o a interacciones con otros genes. Además, varias combinaciones de genes pueden provocar el mismo trastorno. Como se ve, en este campo de los trastornos mentales, la perspectiva de investigación biológico-molecular se encuentra ante retos formidables.

Todo lo dicho obliga al abandono de modelos causales simples y conduce a una visión interaccionista del desarrollo humano en un doble sentido: por un lado, en el sentido de una interacción entre el genoma y el medio ambiente inmediato y mediato y, por otro lado, en el sentido de una interacción entre la persona en desarrollo y sus condiciones de desarrollo genéticas y no genéticas.

Finalmente, es necesario apuntar que existe lo que podríamos denominar una inconsecuencia epistémica en muchas investigaciones biológicas de la esquizofrenia, que el profesor Bolaños tiene mucha razón en destacar. Esta inconsecuencia consiste en que, por un lado, se postula la complejidad ya señalada, pero, por otro lado y por un acto de simplificación cognoscitiva, se desatiende esa complejidad y se da el salto hacia explicaciones monocausales. En sentido estricto, los modelos genéticos tampoco apuntan a identificar causas, sino factores explicativos de diferencias entre grupos o poblaciones, como lo apuntamos al principio. En el momento de formular las conclusiones, la investigación biológica parece olvidar también su propio punto de partida. Incluso olvida el punto de partida histórico: en 1911, Eugen Bleuler, el psiquiatra que acuñó el término “esquizofrenia”, hablaba de ella como una condición heterogénea de “morfología” compleja. El mismo Freud introdujo los conceptos de sobredeterminación y de series

complementarias, con el propósito de señalar la necesidad de utilizar modelos complejos para hacerle justicia a fenómenos complejos.

Un ejemplo de la apuntada inconsecuencia epistémica lo constituye la revisión citada de Faraone et al., quienes, al discutir cada uno de los diferentes modelos genéticos, llegan a conclusiones extraordinariamente críticas, autorreflexivas y detalladas de los resultados obtenidos en ese campo. No obstante, con idiosincrásica pertinacia, afirman que la indagación del sustrato genético de la esquizofrenia constituye la “más prometedora” línea de investigación sobre este trastorno (Faraone et al., 2002). El problema no es entonces la búsqueda de co-factores genéticos en la esquizofrenia, hallazgo que por sí mismo sería de interés científico, sino, a pesar de las declaraciones contrarias, la implícita descalificación y desaliento de otras líneas de investigación que, por contraste y definición, serían “menos prometedoras”. Los siguientes argumentos serán suficientes para ilustrar la mencionada inconsecuencia: Faraone et al. hacen la siguiente aseveración:

Los resultados de los procedimientos estadísticos de adecuación de los modelos indican que ningún modelo etiológico único puede dar cuenta de todos los casos de esquizofrenia. Al menos en cierta amplitud, la heterogeneidad clínica evidente en la esquizofrenia es causada por una heterogeneidad etiológica subyacente. Por ejemplo, algunos casos probablemente sean atribuibles a un antecedente ambiental, como un virus neurotrópico..., mientras que otros probablemente reflejarán la influencia de un número limitado de genes raros. Sin embargo, a pesar de la probabilidad de su ocurrencia en algunos casos, ninguna de estas etiologías da cuenta de la mejor manera de las tasas familiares de transmisión ni de la mayoría de los casos de esquizofrenia (Faraone et al., 2002, traducción libre del autor).

Mas adelante afirman que,

El estudio de la base genética de la esquizofrenia ha proveído lo que es quizá la contribución más importante en el entendimiento de la esquizofrenia... sin embargo, el estado actual de la investigación genética y la esquizofrenia no ha descubierto todavía los genes específicos que subyacen a la enfermedad. Como resultado de ello, por supuesto, las contribuciones relativas de estos genes es también desconocida (Faraone et al., 2002, traducción libre del autor).

No existe correspondencia entonces entre la incertidumbre que reina en el campo de la investigación genético-molecular de los trastornos mentales y la naturaleza taxativa de sus conclusiones. El comentarista externo se ve tentado a llegar a la maliciosa conclusión de que el objeto de estudio afecta la estructura del pensamiento que sobre él se desarrolla. Tampoco la evidencia existente permite la contundencia con que instancias extracientíficas tratan la información correspondiente. Además, hay una clara, intensa y muy preocupante tendencia a que instancias sociales utilicen los resultados de la investigación genómica, no para desarrollar intervenciones para ayudar a personas con supuestas desventajas genéticas, sino para fomentar la inequidad y la discriminación. El riesgo de que se utilice la información científica para crear un “*apartheid* genético” es increíblemente grande. Lo peor de todo es que esta pesadilla no es ciencia ficción, sino una realidad ya presente entre nosotros. Pensemos en la práctica de algunas compañías aseguradoras en Estados Unidos y Europa a exigir pruebas genéticas. En los Estados Unidos, ya un 30% de todas

las contrataciones de personal se basan en el diagnóstico genético de predisposición. Organizaciones judías han alertado ante la posible discriminación por parte de bancos y compañías aseguradoras, ya que entre los judíos de origen centroeuropeo se han identificado múltiples mutaciones genéticas que señalan un riesgo mayor de cáncer de mama.

La investigación genómica puede inaugurar nuevas posibilidades de mejoramiento de la vida humana. Pero su uso incorrecto puede abrirle las puertas a la barbarie. Los ejemplos mencionados de abuso del conocimiento científico, son sólo unos pocos entre muchísimos. No debemos olvidar que la argumentación genética fue uno de los principales recursos de la política de exterminio de Adolfo Hitler. A los científicos y a los ciudadanos en general nos corresponde luchar por impedir que esta posibilidad se instaure entre nosotros. He aquí una responsabilidad histórica que no podemos evadir.

## Referencias

- Asendorpf, J. B. (1998). Entwicklungsgenetik. En: Heidi Keller (ed.). *Entwicklungspsychologie* (pp. 97- 118). Berna, Göttingen, Toronto, Seattle: Hans Huber,.
- Emde, Robert N. (1991). Die endliche und die unendliche Entwicklung. I. Angeborene und motivationale Faktoren aus der frühen Kindheit. *Psyche. Zeitschrift für Psychoanalyse und ihre Anwendungen*, 45(9), 745-779.
- Faraone, S.V., Taylor, L., Tsuang, M.T. (2002). The molecular genetics of schizophrenia: an emerging consensus. *Expert reviews in molecular medicine*. Cambridge University Press. Recuperado el 23 de mayo de 2002, de <http://www.expertreviews.org>.
- Freud, S. (1937). Die endliche und die unendliche Analyse. En: *Gesammelte Werke*, (Vol. 16, pp. 57-99). 3a ed., Frankfurt/M.: S. Fischer.
- Jacob, F., Monod, J. (1961). Genetic regulatory mechanisms in the synthesis of proteins. *Journal of Molecular Biology*, 3, 318-356.