e-book

Emil Kraepelin

Pionero de la investigación psicofarmacológica

Gador

El aporte paradigmático de Kraepelin consiste en un método científico fundamentado a través de la verificación experimental, sin el sesgo de una observación empírica pura, sino con una sistematización del método de observación de los fenómenos estudiados contrastándolos con sus propias observaciones, la de sus colaboradores y, especialmente, utilizando los instrumentos más fiables y avanzados de su época.

ÍNDICE

Capítulo 1. Emil Kraepelin en Tartu ____ 4

Juan Carlos Stagnaro

Introducción ____ 4

Wilhelm Wundt y sus alumnos en el Laboratorio de Psicología Experimental de la Universidad de Leipzig ____ 6

La Universidad de Tartu ____ 10

Kraepelin en Tartu ____ 11

a. La actividad docente y la producción bibliográfica
b. La actividad de investigación
c. La actividad clínica

Capítulo 2. Metodología de la investigación científica en la obra de Emil Kraepelin ____ 16

Daniel E. Thierer, Luis M. Zieher

Introducción ____ 16

Aproximación al Método Científico-Experimental desde Kraepelin a nuestros días ____ 18

Bunge, sistemas y niveles: el monismo psiconeural emergentista ____ 23

El modelo científico de Kraepelin en la investigación actual ____ 24

Las investigaciones de Kraepelin a la luz de la psicofarmacología Moderna ____ 28

El nuevo paradigma: ciencia y tecnología en el estudio de las Neurociencias ____ 30

Coordinación de edición: Carolina Pangas - editorial@polemos.com.ar
Diseño y diagramación: D.I. Pilar Diez- mdpdiez@gmail.com
Foto de interior: Emil Kraepelin a la edad de 30 años, aproximadamente.

CAPÍTULO I

EMIL KRAEPELIN EN TARTU

Juan Carlos Stagnaro*

Introducción

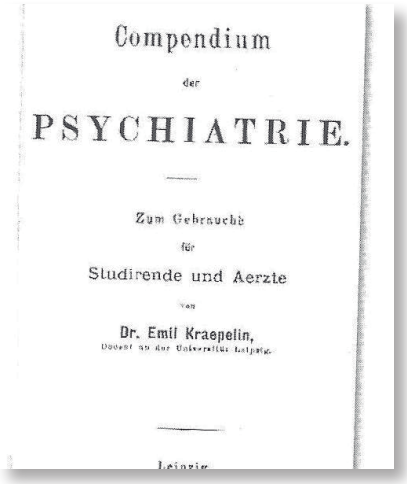
Emil Kraepelin nació en Neustrelitz, Alemania, el 15 de febrero de 1856. A los 18 años comenzó sus estudios de medicina, que realizó en las universidades de Leipzig y Würzburg. Dos años después conoció en Leipzig a Wilhelm Wundt (1832-1920) y realizó su residencia en Würzburg. Se recibió de médico a los 22 años de edad, en 1878, con la tesis intitulada *Ueber den Einfluss acuter Krankheiten auf die Entstehung von Geisteskrankheiten* (Sobre la influencia de las enfermedades agudas en la génesis de las enfermedades mentales), en la cual analiza el lugar de la psicología en la psiquiatría. En 1878, y hasta 1882, trabajó como asistente de Bernhard von Gudden (1824-1886) en el hospital de Munich. A los 27 años, en 1883, cuando Kraepelin recibió su habilitación para la Facultad de Medicina, publicó la primera edición de su *Compendium der Psychiatrie zum Gebrauche für Studirende und Aerzte* (Compendio de psiquiatría para estudiantes) obra que tendrá sucesivas ediciones, ampliadas y corregidas, durante tres décadas. Su libro (en formato de bolsillo, de 380 páginas) le valió fama inmediata en toda Alemania; su nosografía, sin embargo, no era original, sino que estaba basada en criterios sindrómicos "pinelianos".

Además de especializarse en neuroanatomía, volvió a estudiar psicología experimental con Wundt, quien ya le había sugerido estudiar psiquiatría y escribir el compendio; emplea, entonces, las técnicas que éste le enseña para

*Profesor consulto titular, Departamento de Psiquiatría y Salud Mental, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires.

estudiar los efectos de los tóxicos en el funcionamiento psicológico, y además introduce en la psiquiatría los experimentos sobre la asociación de ideas que luego serían proseguidos por Gustav Aschaffenburg (1866-1944), Eugen Bleuler (1857-1939) y Carl Gustav Jung (1875-1961). El test de asociación verbal creado por Francis Galton (1822-1911) fue puesto en práctica por Kraepelin y Wundt antes de ser introducido sistemáticamente en la psiquiatría por la escuela suiza.

En 1881 publica un estudio sobre la influencia de las enfermedades infecciosas en el desencadenamiento de las enfermedades mentales. Entre febrero y junio de 1882 trabajó por primera vez como médico asistente en la Clínica Psiquiátrica Universitaria de Leipzig, dirigida por Paul Flechsig (1847-1929). En ese año asiste, también, al Policlínico de Enfermedades Nerviosas dirigido por Wilhelm Erb y al Laboratorio de Medicina Experimental de Wundt.


Compendium
der
PSYCHIATRIE.
Zum Gebrauche
für
Studirende und Aerzte
von
Dr. Emil Kraepelin,
Leipzig.

Portada del libro "Compendium der Psychiatrie"

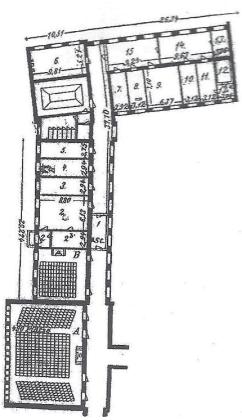
Wilhelm Wundt (1832-1920)

En 1885, accedió al cargo de director del Hospital General de Dresde, y publicó su breve artículo "Sobre la psicología de lo cómico", incluido en los *Philosophische Studien* editados en Leipzig por Wundt, que será citado por Freud, veinte años después, en su libro sobre el chiste. En 1886, pasa a ocupar los cargos docentes y clínicos en la Universidad de Dorpat que se comentan más adelante.

A su regreso de Estonia, Kraepelin enseña en la Universidad de Heidelberg; entre sus alumnos se encuentra Aloís Alzheimer (1864-1915) quien lo seguirá a la Universidad de Munich, donde Kraepelin recibe, en 1903, el cargo de Profesor de Psiquiatría y de Director de la *Königlische Psychiatrische Klinik*, que adquirirá bajo su dirección renombre internacional. En 1918 la Clínica Universitaria se transforma en el "Instituto alemán de investigaciones psiquiátricas" que, poco después, sufrirá graves penurias económicas de post guerra y deberá ser auxiliado para la continuación de sus investigaciones por la Fundación Rockefeller de los EE. UU., poco antes de la muerte de Kraepelin, ocurrida el 7 de octubre de 1926.

Wilhelm Wundt y sus alumnos en el Laboratorio de Psicología Experimental de la Universidad de Leipzig

Wilhelm Maximilian Wundt nació en Neckerau, principado de Baden, Alemania, el 16 de agosto de 1832. Estudió Medicina en la Universidades de Tübingen, Heidelberg y Berlín. En 1857, inició su docencia en Fisiología en Heidelberg. Desde 1858 hasta 1864, trabajó como asistente del célebre fisiólogo Helmholtz, dedicándose al estudio de la estimulación neurológica y química del tejido muscular. En 1864 ocupó el cargo de profesor asistente en Heidelberg. Tres años después, inició el dictado de los cursos que intituló *Psicología fisiológica*, centrados en la interfase entre la fisiología y la psicología, inspirados en los trabajos de Weber y Fechner. A partir de los contenidos de los mismos escribirá sus fundamentales "Principios de Psicología Fisiológica" (*Grundzüge der physiologischen Psychologie*), que publicó en 1873 y 1874.



Plano del Instituto de Psicología Experimental de la Universidad de Leipzig (reproducido de Wundt, W. Das Institut für experimentelle Psychologie zu Leipzig. *Psychologische Studien*, 1909,V, 279-293).

Al igual que Fechner, Wundt aceptaba la idea de Baruch Spinoza acerca del paralelismo psicofísico: cada evento físico tiene su contraparte mental y, a la inversa, cada evento mental tiene su contraparte física. Y creía, como Fechner, que la posibilidad de medir los estímulos (y las reacciones) podía permitir que los eventos psicológicos fueran estudiados con una metodología experimental de una manera que los anteriores filósofos, como Kant, creían imposible.

El método que desarrolló Wundt fue una suerte de introspección experimental: el investigador debía observar cuidadosamente cada evento simple, registrando su calidad, intensidad y duración, y registrar las respuestas a las variaciones de esos eventos. Nótese que en la filosofía alemana de la época las sensaciones eran consideradas eventos psicológicos y, por lo tanto, "internos" a la mente, mientras que las sensaciones eran algo "externo" a ella. Es decir que lo que hoy podríamos llamar observación Wundt lo llamaba introspección.

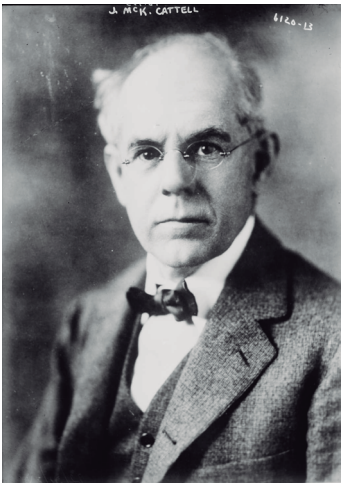
En 1874 Wundt asumió la cátedra de Filosofía inductiva de la Universidad de Zürich, para pasar, al año siguiente, en 1875, al cargo de profesor de Filosofía

en la Universidad de Leipzig, donde investigó y enseñó durante los siguientes cuarenta y cinco años.

En 1875, una habitación de la Universidad destinada a laboratorio fue el nuevo escenario en el que Wundt pudo llevar a cabo sus demostraciones experimentales de las sensaciones y percepciones humanas. En ese mismo año, William James inauguró un laboratorio similar en la Universidad de Harvard. En 1881, Wundt inició la publicación de la revista *Philosophische Studien* y en 1883 comenzó a dictar el primer curso de "Psicología experimental". En 1894, sus esfuerzos se vieron premiados con la creación oficial del "Instituto de Psicología Experimental" en Leipzig, el primero de su tipo en el mundo.

Debe señalarse que durante ese período Wundt publicó cuatro libros de filosofía: en la época la psicología no era considerada como cosa aparte de la filosofía, idea con la que Wundt, a pesar de que se ha repetido frecuente y erróneamente lo contrario, coincidía.

Ya avanzado en su carrera, Wundt se interesó en la psicología cultural y social. Contrariamente a lo que muchos piensan, Wundt no creía que los intereses de la psicología se agotaran en sus aspectos experimentales. De hecho, sintió que ellos eran solo fenómenos superficiales y que, por el contrario, la mayor parte de la psicología no era discernible mediante métodos experimentales, sino que debía abordársela por vía del estudio de productos de la cultura tales como las mitologías, los rituales y las prácticas sociales, la literatura y el arte. Escribió, así, los diez volúmenes de su "Psicología de los pueblos" (*Volkerpsychologie*), publicada entre 1900 y 1920, en la que desarrolló su teoría de los niveles del desarrollo cultural desde las etapas primitivas y totémicas, pasando por la era de los héroes y los dioses hasta la del hombre moderno. *Erlebtes and Erkanntes*, su autobiografía, fue su última obra; la escribió poco antes de su muerte, acaecida el 31 de agosto de 1920.



James MacKeen Cattel (1860-1944)

Vladimir Bechterev (1857-1927)

Las investigaciones conducidas por Wundt y sus numerosos estudiantes se centraron en el estudio de las sensaciones y las percepciones, en particular de las visuales. Además, estudiaron el tiempo de reacción, la atención, los sentimientos y las asociaciones. En total supervisó 186 tesis doctorales, la mayor parte de ellas centradas en temas atinentes a la psicología.

Entre sus más célebres discípulos se encontraban James McKeen Cattell[1], Vladimir Betcherev[2], Oswald Külpe[3], Hugo Munsterberg[4] (a quien James invitó para enseñar en Harvard), Stanley Hall[5] (pionero de la psicología evolutiva norteamericana), Charles Spearman[6] y el principal transmisor de las ideas de Wundt en los países de habla inglesa: Edward Bradford Titchener[7].

Entre la pléyade de alumnos mencionados se destacó Emil Kraepelin, quien recibió la enseñanza de Wundt en el laboratorio de Leipzig. Pero aunque esta etapa de su formación lo marcó indeleblemente, Kraepelin tomó con cierta reticencia el estricto materialismo de su maestro, dado que lo consideraba in-

1. Luego de realizar estudios de filosofía en la Universidad Johns Hopkins en 1882-83, James McKecn Cattell (1860-1944) ingresó como asistente de investigación en el laboratorio de Wundt en donde obtuvo su doctorado en psicología de la Universidad de Leipzig en 1886. Desde 1887 hasta 1891 enseñó en la Universidad de Pennsylvania, donde fundó el laboratorio de medicina experimental; pasando, luego, desde 1891 hasta 1917, a la Universidad de Columbia. En 1917 fundó y presidió la Psychological Corporation y, en 1895, la American Psychological Association. Fue editor de la *Psychological Review* (1894-1903), *Popular Science Monthly* (1900-1915), *Science* (1904-44), *American Naturalist* (1907-44), *School and Society* (1915-39), y fundador y presidente de la *Scientific Monthly* (1915-43).

2. Vladimir Mikhailovich Bechterev (1857-1927) inició sus estudios de medicina en 1878, en la Academia Militar de San Petersburgo, en la que fue asistente del psiquiatra Merzheievsky. En 1881 se graduó como médico en la Academia de Medicina y Cirugía de San Petersburgo y se especializó en neurología y psiquiatría. Durante 1884 realizó en Leipzig y París sendas pasantías durante las cuales trabajó con Paul Fleschig, Wilhelm Wundt y Jean Marie Charcot, respectivamente. En 1885 ocupó el puesto de Profesor de Psiquiatría en la Universidad de Kazan y, en 1893, sucedió a Merzheievsky en la Academia Médica Militar de San Petersburgo, ciudad en la que fundó el Instituto Psiconeurológico que presidió desde 1913 hasta 1918, pasando luego a dirigir, hasta 1927, el Instituto de Investigaciones Cerebrales de Petrogrado.

3. Oswald Külpe (1862-1915) fue estudiante de G. E. Müller (1850-1934) en Gottingen y de Wilhelm Wundt (1832-1920) en Leipzig, con quien obtuvo el doctorado en 1886. Luego de ocho años de trabajo como asistente de Wundt pasó como profesor a la universidad de Würtzburg donde creó la llamada "Escuela de Würzburg". En la primera década del siglo XX se enzarzó en una intensa polémica con Wundt acerca de las que denominaba "actitudes conscientes" (*Bewusstseinslagen*) tales como la duda, la certeza, la afirmación y el disenso, a las que consideraba como un nuevo tipo de contenidos de conciencia del mismo nivel que las sensaciones y las emociones. Al final de su vida enseñó en las universidades de Bonn (1909-1913) y Munich (1913-1915), donde murió de influenza a los cincuenta y tres años.

4. Hugo Münsterberg (1863-1916) se doctoró en Psicología en la Universidad de Leipzig en 1885 y en Medicina en la Universidad de Heidelberg en 1887. Desde 1887 hasta 1892 ocupó el cargo de profesor en la Universidad de Freiburg, radicándose luego en los EE. UU., donde trabajó desde 1893 hasta su muerte, acaecida en 1916, en el Laboratorio de Psicología de la Universidad de Harvard. En 1898 fue presidente de la American Psychological Association.

5. Luego de estudiar y ejercer varios años como pedagogo y teólogo en los EE. UU., Granville Stanley Hall (1846-1924) cursó dos años de estudio en Leipzig con Wundt, Cari Ludwig y otros, y en Berlín con Helmhotz y Kroenecker, obteniendo, luego, un doctorado en Fisiología con Bowdicht en Harvard. En 1881 obtuvo el cargo de profesor de Psicología y Pedagogía en la Universidad Johns Hopkins, donde estableció el primer laboratorio de psicología de los EE. UU. en 1887, fundó y dirigió el *American Journal of Psychology*. Desde 1888 y hasta su retiro en 1920, fue presidente de la Universidad Clarck.

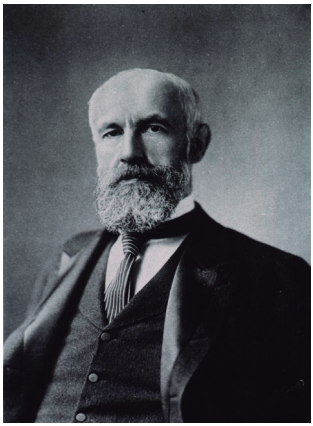
6. Charles Edward Spearman (1863-1945) obtuvo un doctorado con Wundt en la Universidad de Leipzig y recibió la influencia de los trabajos de Francis Galton acerca de la importancia de la medición de la inteligencia. El nombre de Spearman ha quedado asociado a su teoría general de la inteligencia basada en un sólido estudio estadístico psicométrico de dos factores de la misma que denominó "g" y "s". R. B. Cattell y D. Wechsler, creador este último del célebre test que lleva su nombre, fueron discípulos suyos.

7. Edward Bradford Titchener (1867-1927) fue considerado como una suerte de apóstol de Wundt en los EE. UU., donde lideró la corriente estructuralista nacida desde su cátedra de la Universidad de Cornell. Editó los *Studies from the Department of Psychology of Cornell University* (1894-1927), fue co-editor de la revista *Mind* (1894-1917) y del *American Journal of Psychology* (1895-1927). Para Titchener la psicología era el estudio de la experiencia desde el punto de vista de las experiencias individuales. Todos los elementos de la vida psíquica existen en la conciencia (hábitos, acciones, instintos) y los procesos mentales tienen cualidad, intensidad, duración, extensión y claridad. En el marco general del estructuralismo, Titchener creó una teoría especial que ganó fama por su influencia sobre la obra de otros psicólogos y lingüistas. Es la *Core-context theory of meaning*. De acuerdo con ella, un proceso mental nuevo (el *Core*) toma su significado a partir del contexto de otro proceso mental al interior del cual está ocurriendo. En esta forma simplista el contexto puede ser un elemento mental más, y el sujeto no necesita estar consciente del mismo para asignar un significado (contexto inconsciente).

adecuado para la psiquiatría, y, aunque defendió un punto de vista paralelista, no adhirió por completo a la compleja argumentación de Wundt en relación a los problemas psico-físicos. Para Kraepelin no resultaba tampoco prioritario profundizar en la problemática filosófica, sino que solo tuvo en cuenta sus posibles implicancias en la investigación psiquiátrica. Como señala Hoff: "(…) para él se trataba menos de un paralelismo entendido teóricamente, que de un 'paralelismo metódico': exigía y practicaba la aplicación de una metodología de las ciencias naturales, en especial en cuanto a la experimentación, en el área de la psiquiatría y la psicología".

El experimento se recortaba, así, como base principal de la investigación psiquiátrica (de la psique enferma) y psicológica (también del sujeto enfermo pero aplicable también al funcionamiento mental del individuo sano), otorgando primacía a los datos cuantificables en contraposición con los métodos cualitativos. En su escepticismo respecto de las teorías subjetivo-heurísticas Kraepelin exaltó el valor de lo experimental.

Hugo Munstenberg (1863-1916)



Granville Stanley Hall (1846-1924)

Edward Bradford Titchener (1867-1927)

Charles Spearman (1863-1945)

La Universidad de Tartu

En 1561, después de tres siglos de pertenecer a los terratenientes alemanes, los nobles y las poblaciones de la región de Estonia se colocaron bajo la protección de Erico XIV de Suecia. La universidad de Tartu fue fundada en 1632 por el rey Gustavo Adolfo II, con el nombre de *Academia Dorpatensis (Gustaviana)*. La nueva sede académica, segunda universidad del imperio sueco, debía proveer de especialistas en distintas disciplinas a las provincias bálticas del mismo. Una de sus cuatro escuelas fue la de Medicina.

La universidad se vio forzada a cerrar sus puertas cuando la Gran Guerra del Norte entre Suecia y Rusia, que terminó con el Tratado de Nyastad firmado en 1721, por medio del cual Estonia quedó incorporada al Imperio Ruso. La universidad fue abierta nuevamente en 1802, con el nombre de *Kaiserliche Universität zu Dorpat*, por el zar Alejandro I.

La universidad de Dorpat fue el único centro de lengua alemana del Imperio Ruso, y su escuela de Medicina fue una de las líderes en Rusia.

El 4 de marzo de 1877 fue inaugurado, con la llegada de sus primeras ocho pacientes, el Hospital Universitario; su promotor fue el dinámico Profesor de Farmacia e Higiene, y luego Cirugía, Eduard Georg von Whal (1833-1890). El Estado ruso decidió, entonces, la creación de una cátedra de Psiquiatría y, en 1880, la de un hospital psiquiátrico con capacidad para cincuenta pacientes, que se inauguró el 16 de abril de 1881. Esta decisión partió, seguramente, de la intención de mejorar el anticuado y escaso recurso psiquiátrico en el Imperio Ruso y el lugar elegido para ello aprovechó la existencia de la universidad y tomó en cuenta los resultados de una encuesta sanitaria llevada a cabo en los estados bálticos, en 1840, por Johann Georg von Rühl (1769- 1846), médico personal del zar, que había detectado la existencia de 1 insano cada 1100 habitantes de Estonia y 1 cada 670 de Livonia.

Hermann Emminghaus (1845-1904) fue encargado de dirigir la cátedra y el hospital. Su labor se caracterizó por un gran dinamismo y la puesta en marcha de una institución basada en los criterios del *non restraint system* de Connolly y la aplicación de técnicas de tratamiento modernas como la laborterapia. Además, Emminghaus impuso la confección de historias clínicas rigurosamente completas y regularmente actualizadas y reunió gran parte del material que le permitió la redacción de su *Die psychischen Störungen des Kindersalters* que fue traducido al inglés (formando parte del *Handbook of Children's Diseases*), el cual fue durante décadas un texto de referencia en psiquiatría infanto-juvenil.

La enseñanza y la labor hospitalaria de Emminghaus permitieron que los enfermos mentales de Estonia no debieran ya ser trasladados a lugares lejanos para su tratamiento y su cátedra devino un centro de atracción para quienes se interesaban en la especialidad en una época en la que su estudio no era aún obligatorio durante los cursos de medicina. En los años siguientes del siglo XIX enseñaron en la Universidad de Dorpat destacados profesores como K. E. von Baer, O. Schmideberg, N. Pirogov y, como veremos en seguida, E. Kraepelin, entre otros.

Sin embargo, hacia 1889, como parte de la política de rusificación llevada a cabo por las autoridades, los cursos comenzaron a impartirse en idioma ruso y muchos profesores dejaron Tartu.

La historia de Estonia y de su Universidad sufrió muchos avatares en los años siguientes hasta su conformación actual como centro de estudios avanzado y moderno. En sus aulas todavía se recuerda con orgullo y veneración el pasaje por las mismas de los grandes maestros del siglo XIX que las frecuentaron[8].

Kraepelin en Tartu

En el año 1886 abandonó Tartu el Profesor Emminghaus, dejando vacantes la titularidad de la Cátedra y la dirección de la clínica de Psiquiatría de la Universidad, para ocupar el puesto de Profesor en la Universidad de Freiburg. El mismo Emminghaus. así como Friedrich Jolly y Wilhelm Wundt recomendaron a Emil Kraepelin para cubrir el cargo vacante. El Consejo de la Facultad puso particular énfasis, al fundamentar su resolución de nombramiento del nuevo profesor, en sus antecedentes de trabajo con Paul Flechsig, Wilhelm Herb (1840-1921) y el mismo Wundt, pero particularmente en los años de colaboración con Bernhard von Gudden en Munich. El 30 de mayo de 1886, Kraepelin fue elegido Titular de la Cátedra de Psiquiatría y de la Clínica Psiquiátrica y asumió su cargo el 23 de agosto de 1886.

Contaba, a la sazón, treinta años de edad. El 6 de septiembre dictó su clase inaugural *Die Richtungen der psychiatrischen Forschung* (Sobre la investigación en diferentes escuelas de psiquiatría) comenzando, así, una revolucionaria enseñanza que cruzaba la investigación clínica con la de la psicología experimental y que despertó sentimientos encontrados de curiosidad en algunos y de rechazo en otros, como el profesor de Filosofía de Dorpat Gustav Teichmüller (1832-1885), defensor de una psicología pre-científica y acérrimo crítico de Wundt.

a. La actividad docente y la producción bibliográfica

Kraepelin enseñó Psiquiatría en Tartu durante 10 semestres, desde 1886 hasta 1891. Dictaba cuatro horas de clases por semana sobre la Clínica de las Psicosis, y dos horas sobre Psiquiatría Forense. Además de estos cursos básicos, enseñó dos semestres de Psicología Criminal (cursos particulares), dos semestres de Psicología, seis semestres de Psicología Experimental, seis semestres de Enfer-

8. Luego de un nuevo período de cierre y una vez creada la República de Estonia, al terminar la Primera Guerra Mundial la Universidad fue abierta, otra vez, el 1° de diciembre de 1919 como Universitas Tartuensis y el idioma utilizado en la enseñanza comenzó a ser el estonio. Hasta 1936 fue el único establecimiento universitario de Estonia. Durante la crisis internacional de 1939 Estonia firmó un pacto con la Unión Soviética por el que se obligaba a conceder bases navales en dos de sus islas y una base militar en la ciudad de Paldisky. En 1940 los soviéticos invadieron Estonia y la proclamaron República Soviética de Estonia, la cual, en agosto de 1940, se unió a la URSS. Al estallar la guerra entre esta y Alemania, en 1941 los alemanes ocuparon Estonia que fue recuperada por la URSS en septiembre de de 1944. La libertad de enseñanza e investigación en la Universidad se vieron, entonces, coartadas. Además, por su proximidad de una base aérea estratégica, Tartu fue declarada "ciudad cerrada". No obstante, la Universidad de Tartu continuó siendo considerada como el centro de altos estudios más importante del país. Luego de obtener la independencia en 1991, la estructura de la universidad cambió notablemente, restableciendo un plan de estudios de tipo europeo y relaciones con las universidades del oeste. El Parlamento de Estonia aprobó el Acta de la Universidad de Tartu el 6 de marzo de 1995 en la que se establecen los diplomas que otorga (equivalentes a nuestros licenciaturas, maestrías y doctorados) en sus diez facultades (Teología, Medicina, Biología y Geografía, Filosofía, Física y Química, Educación Física, Economía, Matemáticas, Ciencias Sociales, Educación y Derecho); en las que 10.737 estudiantes siguen la enseñanza de más de 800 docentes.

medades Nerviosas y un semestre Tratamiento Eléctrico y Perturbaciones del Conocimiento.

A pesar de que en ese entonces, como durante el anterior período de Emminghaus, el Curso de Psiquiatría no era obligatorio en la Facultad de Medicina, en sus cátedras había permanentemente muchos oyentes: el registro de inscriptos de la época muestra que la concurrencia oscilaba entre los 40 y los 45 estudiantes. Quizás para ampliar su convocatoria o para acercarse a sus alumnos Kraepelin hasta intentó dictar sus seminarios en idioma estonio.

En el período de Tartu completó además compendios y libros de enseñanza que él mismo había recopilado. Además de más de cien recensiones; críticas y estudios bibliográficos para las revistas *Literarisches Centralblatt y Allgemeine Zeitschrift für psychiatrie*, durante sus años en Dorpat, Kraepelin publicó numerosos artículos y textos[9] entre los cuales se destacan las ediciones, progresiva-

Emil Kraepelin a la edad de 30 años, aproximadamente

9. **1886**
Ueber Erinnerungsfälschungen. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*, Bd. 17, 1886, S. 830-843, Bd. 18, 1887, S. 199-239, S. 395-436.
Zur Wirkung des Urethan. *Neurologisches Centralblatt*, Jg. 5, 1886, S. 103-104.
Bernhard v. Gudden. Münchener *Medicinische Wochenschrift*, Jg. 33, 1886, S. 577-580, S. 603-607.
Ueber Ver wirrtheit. *Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie.* Bd. 42, 1886, S. 352-354 [Autorreferat].
Schlaflosigkeit und deren Behandlung durch die neueren Schlafmittel. Jahresberichte der Gesellschaft für Natur- und Heilkunde in Dresden, Jg. 1885/86, S. 153-155.
Brandstiftung durch Geisteskranke. Jahresbericht der Gesellschaft für Natur- und Heilkunde in Dresden, Jg. 1885/86, S. 165-167.
Zur Psychologie des Verbrechens. Der Gerichtssaal. Zeitschrift für Strafrecht, Strafprozeß, Gerichtliche Medizin, Gefängniskunde und ausländische Literatur, Bd. 38, 1886, S. 98-105.
Psychiatrie. Klinik der Erkrankungen des Vorderhirns, begründet auf dessen Bau, Leistungen und Ernährung. Von Dr. Theodor Mevnert. *Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie*, Bd. 42, 1886, S. 162-168 [Rezension].
1887
Psychiatrie. Ein kurzes Lehrbuch für Studirende und Aerzte. Zweite, gänzlich umgearbeitete Auflage. Abel Verlag, Leipzig 1887.
Die Richtungen der Psychiatrischen Forschung. Vortrag, gehalten bei Uebernahme des Lehramtes an der Kaiserlichen Universität Dorpat. Vogel Verlag, Leipzig 1887.
1888
Zur Methodik der Herztonregistrirung. *Deutsche Medici/lische Wochenschrift,* Jg. 14, 1888, S. 669-670.
Psychologische Forschungsmethoden. Humboldt - Monatsschrift für die gesamten Naturwissenschaften, Jg. 7, 1888, S. 12-14.
Cytisin gegen Migräne. *Neurologisches Centralblatt*, Jg. 7, 1888, *S. 1-5.*
Aerztl. Bericht über die innere Abth. für Geistes- und Nervenkranke des Stadtkrankenhauses in Dresden. *Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie,* Bd. 44, 1888, S. 113*-114* [Referat].
1889
Psychiatrie. Ein kurzes Lehrbuch für Studirende und Aerzte. Dritte, vielfach umgearbeitete Auflage. Abel Verlag, Leipzig, 1889.
Ueber den Einfluss der Uebung auf die Dauer von Associationen. *St.Petersburger medicinische Wochenschrift*, Bd. 1, 1889, S. 9-10.

mente ampliadas y corregidas, de *Psychiatrie*. *Ein kurzes Lehrbuch fiir Studenten und Aerzte* (Psiquiatría. Breve Compendio para Estudiantes y Médicos) editados por la casa Abel de Leipzig, en 1886 (2ª Edición) y 1889 (3ª Edición).

b. La actividad de investigación

Kraepelin también dirigió investigaciones psicológicas experimentales en el Instituto de Fisiología cuyas instalaciones –en realidad, una pequeña habitación– le fueron cedidas para ese cometido por el Profesor Alexander Schmidt (1831-1894), titular del mismo. Los aparatos necesario para las investigaciones en psicología experimental fueron fabricados por Kraepelin y sus alumnos o en el laboratorio de física de la Universidad bajo su supervisión. En el invierno de 1887 Kraepelin fundó la Sociedad Psicológica de Dorpat que reunió, inmediatamente, a catorce investigadores, la mayoría de ellos médicos clínicos interesados en el tema.

Las investigaciones realizadas en Tartu se caracterizaron por su precisión. Siguiendo las enseñanzas recibidas en el laboratorio de Wundt, en Leipzig, con quien intercambiaba una correspondencia regular, Kraepelin repetía los experimentos, a fin de perfeccionar el control metodológico de las variables y sólo entonces comenzaba a utilizar los fármacos ya que consideraba imprescindible tener en cuenta la salud de las personas sometidas a experimentación.

A pesar de que en sus ensayos no utilizaba placebo, tomaba como base para la evaluación de un fármaco numerosos ensayos de control sin medicamentos.

Frecuentemente repetía sus investigaciones varias veces al cabo de períodos más breves o más largos para lograr resultados más confiables. A raíz de ello sus series de experimentos duraban hasta 17 días. Realizó, así, alrededor de 150 estudios. En el primero de ellos exploró los efectos del uretano sobre la agitación, concluyendo que esta droga no tenía efectos sobre los casos de gran agitación, sino en los estados depresivos intermedios en los cuales investigó la influencia del alcohol, la cafeína y el té sobre las funciones psíquicas del ser humano.

Concluyó que el alcohol actúa en forma diversa sobre distintas funciones de la psiquis: se atenúan las funciones sensoriales e intelectuales; por el contrario, se estimulan las funciones motrices. La cafeína tiene un efecto contrapuesto: estimula las funciones sensoriales e intelectuales, pero, por el contrario, se atenúan las funciones motrices.

Presentó sus conclusiones el 7 de agosto de 1890 en el 10° Congreso Internacional en Berlín.

Kraepelin dirigió en Tartu ocho doctorados médicos, siete de ellos versaban sobre temas de psicología experimental. Bajo su dirección se concluyó, en 1887, la disertación médica de H. Dehio "Investigaciones sobre las influencias de la cafeína y del té sobre la duración de los procesos psíquicos". En esta investigación psicométrica se proporcionó un panorama sobre la influencia de la cafeína y del té sobre los tiempos de latencia de los procesos psíquicos del ser humano. En 1889, A. Oehrn defendió su tesis: "Estudios experimentales so-

bre la psicología individual". M. Einer se ocupó en la suya, de 1889, de "Estudios experimentales sobre el significado del tiempo". En ese mismo año, A. Bertells defendía su tesis: "Ensayos sobre la desviación de la atención". En las tesis de M. Falk "Ensayos sobre la apreciación del espacio con ayuda de movimientos de los brazos" y de G. Higier "Prueba experimental de los métodos psicológicos en el ámbito del significado del espacio de la retina" se estudian diversos aspectos de la percepción del espacio a partir de observaciones experimentales. E. Michelson presenta en 1881 "Investigaciones sobre la profundidad del sueño". Por su lado, A. Behr, trató el tema de la catatonía ("El problema de la 'catatonía' o de la locura con tensión", 1891).

c. La actividad clínica

En Dorpat, Kraepelin tuvo, por primera vez, la ocasión de practicar un seguimiento a largo plazo de los enfermos a su cargo, práctica que pudo perfeccionar y de la cual extrajo el material para construir su famosa nosografía, en el hospital de Heidelberg, que contaba con un ordenado y minucioso archivo de historias clínicas, y, finalmente, en Munich, donde reunió una imponente serie de observaciones a lo largo de largas evoluciones morbosas.

Durante el período que Kraepelin dirigió la Clínica Psiquiátrica se duplicó el número de pacientes. En el Servicio se atendían cerca de 200 enfermos por año, el número de pacientes tratados por primera vez fue del 90%. Durante su período de trabajo en Tartu fueron tratados en el hospital 767 pacientes. Los diagnósticos más frecuentes mencionados por él en ese lapso fueron: *paranoia acuta, p. periódica, p. persecutoria, paranoia-dementia, paranoia-alucinaciones auditivas, dementia; manía; melancolía dementia secundaris* y *locura*, entre otros. El diagnóstico *dementia praecox* se utilizó en Tartu por primera vez en el año 1896, y *schizofrenia* recién en 1923. Durante mucho tiempo trabajaron junto al maestro sus alumnos Heinrich Dehio, August Sohrt, Eduard Michelson y León Daraskevits.

Se preocupó asimismo por mejorar las condiciones de tratamiento y de vida de los pacientes. En el verano de 1883 viajó a Francia e Inglaterra para visitar y conocer el tipo de trabajo que se realizaba en los hospitales psiquiátricos.

En la medida en que se sentía desilusionado con la aplicación de los experimentos psicofísicos a la comprensión de la patología psiquiátrica Kraepelin se inclinaba más y más por perfeccionar el método clínico y buscar otras vías para la terapéutica. Se interesó así por los métodos de balneoterapia, y entre 1889 y 1890 reportó sus experiencias con el uso de la hipnosis en el hospital.

Los años de trabajo de Kraepelin en Tartu finalizaron con el período estatal de rusificación ya mencionado. Desde 1884 la Universidad había sido reformada por diversas disposiciones restrictivas. En febrero y en noviembre de 1889 fue modificada la enseñanza, y se pedía que se dictaran las clases en ruso. También se prohibieron las elecciones del rector y de los profesores, quienes eran nombrados directamente. Al no poder evitar el cumplimiento de la nueva reforma parte de los profesores alemanes comenzaron a alejarse de la Universidad.

Kraepelin renunció a su cargo en Dorpat en noviembre de 1890 y partió hacia Heilderberg poco después. El 11 de junio de 1891 un médico ruso, formado en la Academia de Medicina y Cirugía de San Petersburgo, y luego en París con Jean-Marie Charcot y en Leipzig con Wundt, Vladimir Fyodorovich Chizh, asumió el cargo dejado vacante por Kraepelin.

Referencias bibliográficas

Brazier, M. A. (1988). *A History of Neurophysiology in the 19th Century*. Raven Press.

Hall, G. S. (1904). *Adolescence: Its psychology and its relations to physiology, anthro-pology, sociology, sex, crime, religion and education*. Appleton.

Hall, G. S. (1911). *Educational Problems*. Appleton.

Hall, G. S. (1912). *Founders of Modern Psychology*. Appleton.

Hoof, P. (1999). Introducción a "Las manifestaciones de la locura", en *Los síntomas de la locura, Alfred Hoche, Emil Kräepelin, Oswald Bumke.* Fundación Archivos de Neurobiología, Ed. Triacastela.

Hoof, P. (2004). La psiquiatría como ciencia clínica: de Emil Kraepelin al neokraepelinismo. *Vertex, Rev Arg Psiquiatría, Vol. XV,* 55: 46-53.

International Kraepelin Society: http://www.kraepelin.org

Kilgour (2002). W. Wundt. The institute for experimental psychology at Leipzig. *Psychologie et Histoire*, Vol. 3, pp. 157-167.

Külpe, O. (1893). *Grundriss der Psychologie. Auf experimenteller Grundlage dargestellt.* Wilhelm Engelmann [Traducción inglesa de E.B. Titchener as Külpe, O. Outlines of Psychology. Based upon the Results of Experimental Investigation. Swan Sonnenschein, 1895].

McKeen Cattell, J. (1885). Ueber die Zeit der Erkennung und Benennung von Schriftzeichen, Bildern und Farben. *Philosophische Studien,* 2: 635-650.

McKeen Cattell, J. (1886). Psychometrische Untersuchungen, Erste Abtheilung. *Philosophische Studien,* 3: 305-335.

McKeen Cattell, J. (1886). Psychometrische Untersuchungen, Zweite Abtheilung. *Philosophische Studien,* 3: 452-492.

McKeen Cattell, J. (1902). The time of perception as a measure of differences in intensity. *Philosophische Studien,* 19: 63-68.

McKeen Cattell, J. (1890). Mental tests and measurements. *Mind,* 15: 373-81.

Mehilane, L. Sobre la actividad de Emil Kraepelin en Tartu en *Acerca de la influencia...* Lundbeck-University.

Morel, P. (1996). *Dictionnaire biographique de la psychiatrie*. Synthélabo-Les empêcheurs de penser en rond.

Münsterberg, H. (1914). *Psychology: General and applied*. Appleton.

Sheeny, N, Chapman, A. J., Conroy, W. A., eds. (1998). *Biographical Dictionary of Psychology*. Routledge.

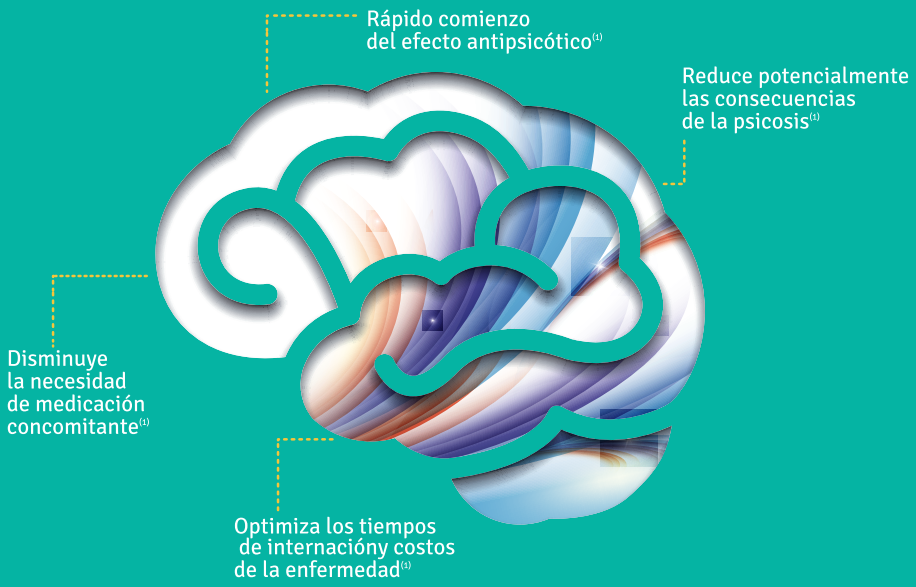
Spearman, C. (1904). "General intelligence" objectively determined and measured. *American Journal of Psychology, 15,* 201-293.

Stagnaro, J. C. (1996). Presentación. En: Kraepelin, E. *La demencia Precoz*. Editorial Polemos.

Steinberg, H, Angermeyer, M. C. (2001). Emil Kraepelin's years at Dorpat as professor of psychiatry in ninteenth-century Russia. *History of Psyquiatry,* xii: 297-327.

Titchener, E. B. (1905). *Elementary Psychology*; 4 volumes (1901-1905), Cornell University Press.

Wundt, W. (1909). Das Institut für experimentelle Psychologie zu Leipzig. *Psycho-logische Studien*, V, 279-293. [Trad. al inglés por David J. Murray, Christina A. Bandomir, Andrea R.]



RISPERIN®

RISPERIDONA 0,25 • 0,50 • 1 • 2 • 3 mg • Sol. oral 1 mg/ml

Versatilidad de presentaciones

RISPERIN 0,25
Envases con 20 comprimidos.

RISPERIN 0,50-1-2-3 mg
Envases con 20 y 60 comprimidos.

RISPERIN Solución oral
Envase conteniendo 1 mg/ml por 30 ml de solución oral + 1 pipeta dosificadora.

PAMI INSSJP

PAP Preserfar
Las presentaciones 0,25 y 0,5 mg no están incluidas en PAP.

RECETARIO SOLIDARIO

Referencia: 1. Glick I, et al. Differential early onset of therapeutic response with risperidone vs conventional antipsychotics in patients with chronic schizophrenia. Int Clin Psychopharmacol 2006; 21(5):261-6.

Para más información sobre RISPERIN® visite www.gador.com

Información exclusiva para profesionales de la salud, prohibida la reproducción total o parcial de estos contenidos sin autorización de Gador S.A.

Gador

FOXETIN®

FLUOXETINA

Eficacia establecida en las siguientes indicaciones aprobadas[1]:

- Trastorno Depresivo Mayor en niños, adolescentes y adultos
- Trastorno Obsesivo-Compulsivo en niños, adolescentes y adultos
- Bulimia nerviosa
- Trastorno de Angustia con o sin agorafobia (según DSM-IV)
- Trastorno Disfórico Premenstrual (TDPM)

Presentaciones

FOXETIN® 20 mg: 20 y 30 comprimidos ranurados

FOXETIN® 10 mg: 30 comprimidos ranurados

PAMI INSSJP · IOMA · RECETARIO SOLIDARIO

1. Prospecto de Foxetin®, FUR: Abril 2016, Gador S.A.

Para más información sobre FOXETIN® visite www.gador.com.ar

Información exclusiva para profesionales de la salud, prohibida la reproducción total o parcial de estos contenidos sin autorización de Gador S.A.

Gador

CAPÍTULO 2

METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA EN LA OBRA DE EMIL KRAEPELIN

Daniel E. Thierer, Luis M. Zieher*

"Was sich überhaupt sagen läßt, läßt sich klar sagen; und wovon man nicht reden kann, muß man schweigen." [1]

Ludwig Wittgenstein,
Logisch-Philosophische Abhandlung (1921)

Introducción

Resulta muy grato y a la vez sorprendente el encontrarse con una obra científica de fines del siglo XIX que nos describe minuciosamente una exquisita metodología para la evaluación de lo que hoy conocemos como psicofármacos. Emil Kraepelin reconoce en la Introducción de su obra que la metodología de la investigación experimental de los fenómenos psíquicos se encuentra con el obstáculo de la dificultad de la cuantificación de los mismos. Los fenómenos psíquicos tienden a "eludir" la cuantificación o expresión numérica (*zahlenmäßige* = contable) (*Ausdrücke* = expresiones) del observador científico por la extraordinaria variabilidad (*Verändlichkeit*) del objeto (en este caso sujetos) estudiado. Los científicos contemporáneos de Kraepelin desdeñan la afirmación de Descartes cuando el pensador francés define el método de investigación como "reglas

* N. del E.: El Dr. Daniel E. Thierer, médico neurólogo y farmacólogo, y el Ex-profesor regular titular de Farmacología, Facultad de Medicina (UBA) e Investigador principal del CONICET, Dr. Luis M. Zieher, ambos fallecidos, fueron figuras señeras de la investigación farmacológica nacional. La reproducción de su brillante Introducción a la obra de Kraepelin es un homenaje a esos maestros.

1. "Lo que de todos modos puede ser dicho, puede ser dicho claramente, y de lo que no se puede hablar, se debe callar".

ciertas y fáciles, gracias a las cuales quien las observe exactamente no tomará nunca lo falso por verdadero y llegará, sin gastar inútilmente esfuerzo alguno de su espíritu, sino aumentando siempre, gradualmente, su ciencia, al verdadero conocimiento de todo aquello de que sea capaz".

El método cartesiano era un dogma que todavía tenía vigencia en los círculos científico-filosóficos aceptándose la conocida premisa que afirma que no se debe aceptar como verdadero lo que con toda evidencia no reconociese como tal, pues considera que el método es un conjunto de operaciones que orientan la búsqueda de la verdad en una ciencia cualquiera. Malebranche publica su libro *De la recherche de la vérité (Sobre la búsqueda de la verdad)* en 1674, argumentando que las dos sustancias de Descartes, mente y cuerpo, no poseen relación causal. Para comprender la obra de Kraepelin debemos situarnos en su medio histórico y cultural en el cual las ciencias estaban aún íntimamente unidas a la filosofía y había una constante discusión entre las diferentes escuelas de pensamiento que vieron su aplicación en los verdaderos comienzos de la psicología como una ciencia que comenzaba a separarse de la filosofía. Una época en la cual los psiquiatras aún eran llamados *alienistas*. A tal punto la psicología era considerada como una "rama menor" de la filosofía que Oswald Spengler en su monumental obra *La decadencia de Occidente (Der Untergang des Abendlandes)*, de 1917, se preguntaba: "¿Por qué toda psicología entendida, no como conocimiento de los hombres, no como experiencia de la vida, sino como ciencia, ha sido siempre y sigue siendo la más superficial e inválida de las disciplinas filosóficas, coto de caza lamentablemente vacío, para uso exclusivo de los ingenios medianos y los sistemáticos infecundos?".

Kraepelin fue discípulo de Wilhelm Wundt (1832-1920). Este adscribía al *paralelismo psicofísico* planteado por Baruch Spinoza (1632-1677) quien, a través de la metafísica, responde, al igual que Malebranche, al dualismo monista cartesiano mente-cuerpo sin relación causal, especialmente cuando afirma que la sustancia pensante y la sustancia extensa son una misma y única sustancia. La vigencia de Spinoza se comprueba con su afirmación de que los verdaderos principios de las ciencias deben ser tan claros y ciertos que no necesiten demostración alguna; que estén exentos de toda duda, y que nada se pueda demostrar sin ellos; procediendo así, al desarrollo de su famosa *Ética* que es considerada como una de las obras cumbres del racionalismo filosófico. Wundt adhería también al racionalismo de Leibniz, quien distingue dos clases de verdades: las de razón, y las de hecho. Las verdades de razón, como los números, son necesarias, es decir, forzosas, y se las reconoce en el hecho de que negarlas implica contradicción. En cambio, las verdades de hecho provienen de las leyes físicas que pueden ser alteradas por la influencia de los datos equívocos suministrados por los sentidos, es decir, que las verdades de la razón son las que apoyan la concepción del método científico. El genio de Königsberg, Immanuel Kant (1724-1804), de quien recientemente se han cumplido dos

siglos de su desaparición, escribe, en 1794, una pequeña obra intitulada *Anthropologie in pragmatischer Hinsicht* (*La antropología desde un punto de vista pragmático*), donde niega la posibilidad de que la psicología llegara a ser una ciencia empírica por dos motivos:

1. "Puesto que los procesos psicológicos varían en una sola dimensión, el tiempo, no pueden ser descritos matemáticamente";
2. "Puesto que los procesos psicológicos son internos y subjetivos no pueden ser medidos".

La psicología experimental nacida en Alemania en la segunda mitad del siglo XIX desmiente las afirmaciones kantianas a través de las observaciones de Von Helmoltz, quien sería el maestro de Wundt y de Hermann Ebbinghaus. En su obra de 1873, *Grundzüge der physiologischen Psychologie* (*Principios de la psicología fisiológica*), Wundt expresa la unión de los conocimientos experimentales obtenidos mediante la observación de procesos fisiológicos sensoriales con las bases filosóficas del empirismo. Tanto Wundt como Kraepelin fueron fuertemente influenciados por la obra paradigmática de Gustav Theodor Fechner (1801-1887) a quien se confiere como inspirador de la psicología experimental, que sustenta su pensamiento en la psicofísica animista. Fechner, preocupado por la relación entre la psicología y la estética a través del estudio sistemático de los estímulos sensoriales, formula la famosa *Ley de Weber-Fechner* en la que afirma que la intensidad de una sensación se incrementa por el logaritmo del estímulo (*Elementen der Psychophysik* de 1860). Esta es considerada como la época de las "Grandes Escuelas de Psicología", de las que, además de Wundt, también formaban parte Hermann Ebbinghaus, Sigmund Freud, William James (investigador del procesamiento de las emociones, base de las modernas concepciones de emociones-sentimientos de Antonio Damario), Granville Stanley Hall y James McKeen Cattell.

Emil Kraepelin es uno de los primeros "psicólogos científicos" que cumple con las condiciones, aún consideradas como válidas, del método científico; es decir, un estudio sistemático, controlado, empírico y crítico de proposiciones (hipótesis) acerca de las relaciones entre varios fenómenos. Esta descripción se ajusta a la definición expresada en 1973 por Fred N. Kerlinger en su obra *Foundations of behavioral research* (*Fundamentos de la investigación de la conducta*).

Aproximación al Método Científico-Experimental desde Kraepelin a nuestros días

Siguiendo las definiciones conocidas se puede describir el método científico como las prácticas utilizadas y aprobadas por consenso por la comunidad científica válidas para los procedimientos de exposición y confirmación de las teorías e hi-pótesis. Las ideas postuladas como teorías deberían apoyarse en experimentos controlados con metodología conocida por la ciencia que

pueda certificar su validez. La validez del método científico se apoya en la *reproducibilidad*, es decir, la capacidad de repetir un determinado experimento en cualquier lugar y por cualquier grupo de investigadores que confirme la hipótesis postulada para arribar a los mismos resultados que el grupo original utilizando la misma metodología. Los resultados de un experimento científico determinado se comunican a la comunidad científica internacional a través de conferencias, publicaciones, etc., para su discusión en ámbitos académicos buscando el consenso de los nuevos descubrimientos a fin de lograr su mejor utilización en el bien común. Esta descripción del método científico se corresponde con las ideas del Positivismo. El concepto de positivismo en las ciencias nace con el pensamiento del filósofo francés Auguste Comte (1798-1857) expresado en su obra *Discours sur l'esprit positif* (*Discurso sobre el espíritu positivo*), de 1844. El positivismo se constituye, así, como una aproximación empírica de pensamiento que se basa en la búsqueda de leyes o relaciones entre los fenómenos observados descartando la metafísica y la formulación de principios *a priori* y normativos. El positivismo estudia lo dado inmediatamente en la experiencia sensible para determinar, lo más objetivamente posible, una descripción acabada de los fenómenos naturales mediante una exploración objetiva y rigurosa de los hechos desde una aproximación fáctica. La observación rigurosa fáctica no siempre es posible para un proceso de conocimiento caracterizado por el uso constante e irrestricto de la capacidad crítica de la razón, que busca establecer la explicación de un fenómeno ateniéndose a lo previamente conocido, para obtener una explicación lo más congruente posible con los datos relevados de la observación a través del método científico. La observación de los hechos hace que la investigación médica *clásica* sea una ciencia fáctica (no formal como la lógica o las matemáticas); esto hace que el método sea muchas veces empírico; es decir, basado en la experiencia sin sustento teórico y de razonamiento e influenciado por la percepción del observador. A Kraepelin le preocupaba sobremanera lo empírico de sus observaciones y, especialmente, la variabilidad de estado del sujeto observado en relación a los llamados procesos o estados psíquicos. Es por eso, al decir de Husserl, que el método científico debe ser fundamentado y sistematizado; y como agrega Bunge, debe verificarse experimentalmente. El aporte paradigmático de Kraepelin consiste en un método científico fundamentado a través de la verificación experimental, sin el sesgo de una observación empírica pura, sino con una sistematización del método de observación de los fenómenos estudiados constrastándolo con sus propias observaciones, la de sus colaboradores y, especialmente, utilizando los instrumentos más fiables y avanzados de su época. Sobre este tópico en particular, resulta de gran valor el ejemplo de los Dres. Bazerque y Tessler en su valiosa obra *Método y técnicas de la investigación clínica*; los autores ponen como ejemplo de método científico empírico, el siguiente enunciado: *"Si para explicar el mecanismo fisiopatológico de la esquizofrenia postulamos que esta se produce por un exceso de actividad de las neuronas*

dopaminérgicas de ciertas vías nerviosas encefálicas, tendríamos una hipótesis general de nivel inferior, deducible de hipótesis más extensas. Como, por ejemplo, que un trastorno en la neurotransmisión de una determinada vía puede ocasionar trastornos en la actividad mental; que las vías anatómicas y centros nerviosos tienen una distribución espacial de sus funciones; que la dopamina es el transmisor nervioso de las vías que nos interesan, etc. Estas hipótesis están comprendidas, a su vez, en otras más extensas, como: la neurona es la unidad funcional del sistema nervioso central; la sinapsis establece la articulación entre las neuronas; los neurotransmisores son el vehículo de la transmisión nerviosa en las sinapsis. Que, a su vez, deben apoyarse en la teoría de los receptores y en la de la célula como unidad elemental del sistema biológico o en la hipótesis del sustento neurofuncional de las actividades mentales. Todas estas hipótesis forman parte de un verdadero sistema al que podríamos llamar teoría general del funcionamiento del sistema nervioso. Esta teoría incluye también disciplinas que se dan por supuestas y sin cuyo soporte no sería posible; nos referimos, por ejemplo, a que estamos dando por supuesto que las teorías básica de la física y la química tienen validez en los fenómenos que ocurren en el sistema nervioso central o a las teorías generales de la organización de los seres vivos. Pero, además, si nuestra hipótesis es científica debe poder ser sometida a la verificación. Para ello es necesario deducir, a partir de las hipótesis generales inferiores (menos extensas) hipótesis singulares que puedan someterse a comprobaciones experimentales, a las que llamamos hipótesis de trabajo".

El método científico, a grandes rasgos, puede partir de supuestos inductivos o deductivos. El *método inductivo* proviene de los empiristas. Parte del hecho de que el investigador debe observar la realidad, tener en cuenta la experiencia y, a partir de allí, generalizar los resultados a la teoría, es decir, el método inductivo tiene en cuenta la observación y la experiencia. Se parte de la observación de la realidad y se obtienen datos, los que se generalizan para formular o complementar teorías sobre el tema a investigar. El método *deductivo* proviene de los racionalismos que adscriben a la deducción, interesándose en el conocimiento general para deducir de él el fenómeno particular yendo de la teoría a los datos, es decir, que se parte de una ley general, a la que se llegó mediante el razonamiento, y de esa ley o formulación general se extrae la información que se aplica a la descripción del fenómeno observado. Ambos modelos o *método inductivo-deductivo* explica la ciencia a partir de observaciones individuales planteando generalizaciones cuyo contenido rebasa el de los hechos inicialmente observados. Este método acepta la existencia de una realidad externa y postula la capacidad del observador para percibirla a través de sus sentidos y entenderla por medio del razonamiento. Los más preclaros representantes de esta idea y precursores del pensamiento científico contemporáneo son Aristóteles, Bacon, Galileo, Newton, Locke, Herschel y Stuart Mill.

El método *a priori-deductivo* plantea la adquisición del conocimiento científico

por medio de la aprehensión cognitiva de una serie de principios generales, a partir de los cuales se deducen sus instancias particulares, que pueden o no ser demostradas objetivamente. Se los considera invariables y eternos, además de innatos en su procesamiento. Los más importantes representantes de esta corriente de pensamiento son Pitágoras, Platón, Arquímedes, Descartes, Leibniz, Berkeley, Kant y Eddington como así también los pensadores conocidos como idealistas y los racionalistas.

En cambio, el método *hipotético-deductivo* postula la participación inicial de elementos teóricos o hipótesis en la investigación científica, que anteceden y determinan las observaciones. Esta corriente de pensamiento cree que la ciencia se inicia con conceptos no derivados de la experiencia del mundo, postulados en forma de hipótesis por el investigador utilizando la intuición. Lo más destacable sobre la generación de las hipótesis que explican la realidad por medio de observaciones y/o experimentos es que las ideas son confrontadas con la naturaleza por medio de ellos negando el papel de la inducción en el conocimiento científico. Los representantes más destacados del método *hipotético-deductivo* son Hume, Whewell, Kant, Popper, Medawar y Eccles.

El pensador austríaco Karl R. Popper (1902-1997) perteneció al *Wiener Kreib* (Círculo de Viena) con el cual mantuvo un conocido disenso. En 1923 Popper abordó el problema de la inducción en las ciencias, derivado del planteo de Hume, quien negó que la inducción estuviera basada en una necesidad lógica y atribuyó su consenso entre la comunidad científica y filosófica de la época a la costumbre o expectativa surgida de la de la reiterada observación de las secuencias en los fenómenos naturales. El empirismo de John Stuart Mill y el positivismo lógico validaban el método de la inducción, modelo que Popper consideró agotado y se basó en el estudio de la metodología científica para poner a prueba los conocimientos teóricos, pues pensaba que las teorías científicas son sólo conjeturas o invenciones de los investigadores para explicar los fenómenos que debían evaluarse por medio de confrontaciones con la realidad diseñadas para su posible refutación. Con esta posición ante la ciencia, Popper funda el método científico conocido como *hipotético-deductivo*, que posteriormente se ha conocido como el método de "ensayo y error" o "conjeturas y refutaciones", tal como fue expuesto en su libro de 1963 titulado *Conjectures and refutations: the growth of scientific knowledge (Conjeturas y refutaciones: el desarrollo del conocimiento científico)*. Popper propone un esquema en el cual las hipótesis deben ser "falsables" (concepto de falsabilidad) en el cual afirma que debe existir necesariamente una o más circunstancias lógicamente incompatibles con ellas. La falsabilidad es una característica positiva de las hipótesis que se da en distintos grados cuantitativos, o sea que entre dos hipótesis la más falseable será la mejor, pues mientras mayor sea el contenido de afirmaciones de una hipótesis, mayor será el número de oportunidades potenciales para demostrar que es falsa, pero, al ser sometidas al

método científico de una manera rigurosa, son las que más cerca están de los conocimientos objetivos, es decir, se las considera como hipótesis que tienen las máximas probabilidades de ser ciertas. Esta visión de Popper hace que veamos la ciencia como una disciplina de nuevas ideas de la visión del mundo que deben ser puestas a prueba una y otra vez, intentando siempre demostrar que las ideas están equivocadas para así aprender de nuestros errores. Según Popper, el científico es el individuo que confronta con los enigmas de la naturaleza provisto de ideas sólidas acerca de lo que espera encontrar poseyendo un esquema de investigación preliminar de los fenómenos que desea estudiar, sabiendo que va a hallar discrepancias entre sus expectativas y los hallazgos producidos por la utilización del método científico.

El físico y filósofo estadounidense Thomas S. Kuhn (1922-1996) en su magnífica obra *La Estructura de las Revoluciones Científicas* (1962), luego de Popper, resalta la oposición de los científicos a modificar o abandonar ciertas teorías en las cuales fracasan en su comprobación científica de nuevos conocimientos. Kuhn afirmaba que el progreso científico no podía ser entendido como un proceso puramente racional pues, más que una firme y constante acumulación de conocimientos, en la historia de la ciencia existen "intervalos de quietud" seguidos por revoluciones intelectuales intensas. Estos intervalos de calma en el progreso de la ciencia se caracterizan por lo que Kuhn denomina ciencia normal durante la cual los científicos comparten un esquema o marco de referencia común para todos, útil para entender y resolver problemas. Ese esquema o marco de referencia común es a lo que Kuhn llamó paradigma. En psicología el actual predominio del modelo cognitivo y computacional como una manera de "ver" la mente puede ser llamado un paradigma, lo mismo que para los postulados y métodos del conductismo en las décadas de los '50 y '60. A Kuhn le interesaba encontrar el concepto enfatizado y propugnado por Popper quien afirmaba que los científicos deberían ser imaginativos, escépticos, abiertos a nuevas ideas y completamente racionales. Según Kuhn la mayoría de los científicos son conservadores que buscan aplicar los métodos y teorías existentes a nuevos problemas en vez de desarrollar teorías nuevas y mejores, pues afirmaba que cuando los datos emergentes de un estudio científico parecen inconsistentes con una teoría establecida y respetada (anomalías) en lugar de abandonar o revisar la teoría simplemente encuentran razones para quitarle valor a los datos encontrados con el argumento de que la nueva información es un artefacto de técnica o que esta información proviene de una fuente no confiable. En cambio, si se analizan estos datos considerados "falsables" según el paradigma clásico, esta nueva información adquiere la consistencia y relevancia suficiente para la construcción de un nuevo paradigma de marco referencial en el progreso de la ciencia (hipótesis *ad hoc*). En realidad Kuhn quería decir que la relación entre la nueva evidencia y la teoría es oscurecida por el antiguo paradigma que se utilizó para realizar una investigación que arroja nuevos resultados que no pueden ser explicados por modelos

anteriores. El mensaje de Kuhn es que si decidimos encarar un estudio que puede llevar a nuevos conocimientos revolucionarios, debemos considerar si nuestra hipótesis es tomada de un viejo modelo de paradigma científico ya establecido para lo cual se necesita un pensamiento crítico abierto a nuevos modelos de "ver y pensar" el campo científico del que nos ocupamos. El trabajo de Kraepelin establece un nuevo paradigma al decir de Kuhn, aunque toma elementos ya conocidos, por el gran cambio que introduce en la manera de aproximarse al estudio científico de la conducta y la cognición influenciadas por el uso de sustancias que provocan alteraciones de las mismas con una metodología revolucionaria que hasta entonces no había sido utilizada.

Según los esquemas de científicos actuales, una *hipótesis* es un planteamiento o un supuesto teórico que se desea comprobar o refutar mediante la observación siguiendo las normas establecidas por el método científico. En un trabajo de investigación científica, metodológicamente, se plantean dos hipótesis que son mutuamente excluyentes: la primera es llamada hipótesis nula (*Null hypothesis* o *Ho*) y la otra se conoce generalmente como hipótesis alterna (*Hi*), para lo cual el procesamiento de los datos, según el diseño de la metodología de investigación, debe demostrar cuál de las dos clases de hipótesis se comprueba como verdadera, y esta puede ser considerada como el conocimiento que la investigación aporta a la ciencia.

Bunge, sistemas y niveles: el monismo psiconeural emergentista

De los variados modelos del hombre que proponen los distintos cultores o propulsores de cada disciplina: religioso, tecnológico, fisicista, quimista, biológico, sociológico y sistémico, sólo el *modelo sistémico* aglutina todo aquello que es valioso pero unilateral en cada uno de los modelos, mediante la descripción del hombre como sistema biopsicosocial con componentes físicos y químicos.

El modelo sistémico, dice Bunge, considera al hombre como un biosistema compuesto de numerosos subsistemas, cada uno con sus propias funciones específicas, así también como un componente de sistemas suprabiológicos (sociales). Este enfoque incluye todo aquello valorable de los modelos previos: en realidad, el modelo sistémico de los seres humanos reconoce las propiedades físicas y químicas, así como también las biológicas, psicológicas y sociales. Particularmente, el hombre como un todo, así como también cada uno de sus componentes, posee propiedades físicas como masa, pero por encima de la célula todos los subsistemas tienen propiedades suprafísicas, características no estudiadas por la física. Los primates pueden sentir y soñar, imaginar y planificar, como también socializar y, de este modo, modificar el proceso mental y la conducta de otros animales -todo lo cual se encuentra más allá de la física y de la química, aunque arraigado a las propiedades físicas y químicas del tejido viviente.

Toda cosa concreta es tanto un sistema o un componente de un sistema, es decir, una cosa compuesta de cosas interconectadas. Particularmente, un ser

humano es un componente de varios sistemas sociales (familia, negocio, club, etc.) y, a la vez, está compuesto de un número de macrosistemas, particularmente el Sistema Nervioso que, a su vez, está compuesto de subsistemas más pequeños. Esta organización "jerárquica" asciende hasta el sistema mundial y desciende al nivel celular y, lo que es más, al nivel de subsistemas celulares (por ejemplo, los ribosomas) y sus componentes moleculares. De este modo, para entender el comportamiento de cada módulo debemos comprender sus componentes, ambiente y estructura, así como también el supersistema del cual es componente. Uno puede desesperarse ante la complejidad de la tarea, pero puede sentirse aliviado por el hecho de que ésta debe llevarse a cabo por toda la comunidad científica, a lo mejor con la ayuda de filósofos dispuestos a enfatizar la necesidad de integrar los esfuerzos parciales.

Cada nivel de organización es un conjunto compuesto de cosas materiales, cada una de las cuales se caracteriza por propiedades específicas (particularmente leyes). La relación entre niveles en la "jerarquía" (o mejor, estructura de niveles) es el siguiente: todo sistema que pertenece a un nivel dado está compuesto de elementos que pertenecen a niveles precedentes. La familia de niveles está ordenada por la relación de precedencia.

Los sistemas de cualquier nivel dado tienen propiedades en común con sus componentes, y otras propiedades que estos últimos no poseen: éstas son las propiedades *emergentes*. Por ejemplo, un átomo tiene un espectro de energía que sus componentes individuales no poseen; del mismo modo, una molécula tiene un espectro de energía que no es la mera superposición de los espectros de sus componentes atómicos; y un sistema neuronal tiene una conectividad que es inexistente en sus componentes. En suma, en cada nivel algunas propiedades (particularmente leyes) se obtienen (o emergen) mientras que otras se pierden (o sumergen). Hay emersión y sumersión a lo largo del proceso evolutivo.

El *enfoque multinivel* es una estrategia ecléctica u oportunista, permitiéndole a uno usar cualquier enfoque, técnica, modelo y datos que parezcan más prometedores. De aquí que sea integrador aunque no holístico, un mérito indiscutible cuando la excesiva especialización origina una fragmentación artificial. Particularmente, *es la estrategia capaz de aglutinar todos los estudios de neurociencia y psicología y, de este modo, la única capaz de llenar el vacío entre la neurona y la mente.*

El modelo científico de Kraepelin en la investigación actual

Es notable, dentro de su contexto histórico, cómo Kraepelin explica, con prístina claridad, su método de trabajo a través de la exposición de una hipótesis a confirmar (los cambios cognitivos y conductuales producidos por los fármacos) apoyándose sobre el manejo de la mayor cantidad de variables posibles y controlables para, de esa manera, tratar de impedir que la verificación de sus

postulados sea errónea cumpliendo el postulado de hipótesis nula y siguiendo el principio de falsabilidad de Popper.

Cuando Kraepelin habla de ejercicio, en realidad está hablando de la actividad del desarrollo de una tarea específica (*Uebung*) y lo que denomina cansancio (*Ermüdung*) es la fatiga del sujeto de experimentación como consecuencia de esta tarea específica. Este cambio de estado del sujeto experimental, le permite a Kraepelin el "lujo" de reducir el margen de error producido tanto por la variabilidad de las condiciones del fenómeno a estudiar como las apreciaciones que dependen de la *subjetividad del observador* cuando éste sólo produce presunciones empíricas. Kraepelin es uno de los precursores de lo que hoy conocemos como Psicología Experimental. La psicología experimental es la ciencia que aborda a la psicología como una ciencia natural asumiendo su investigación a través del método de investigación y utiliza herramientas validadas como tests, entrevistas, etc. Se considera que su forma de investigación es metodológica en diversas áreas como la percepción, la cognición, la psicología comparada, la psicofisiología y el comportamiento; y al igual que sus colegas ingleses y estadounidenses como Bartlett, Craik, Broadbent, también Kraepelin focalizó sus experimentos en elementos cognitivos como el pensamiento, la memoria y la atención. Emil Kraepelin sigue la escuela cuyo desarrollo comienza, entre otros, Wundt a través de la introspección, pero que también utiliza instrumentos científicos capaces de arrojar datos que pudieran ser reproducidos y validados por otros investigadores, tales como la repetición y memorización de series numéricas de 12 dígitos (*Auswendiglernen 12 stelliger Zahlenreihen*) y otros, con la intención de medir una "actividad mental controlada" que se registraba en un cuaderno de ejercicios de aritmética, tal cual lo hizo Hermann Ebbinghaus en sus investigaciones sobre los procesos de memoria plasmados en su obra "*Über das Gedächtnis*" (*Sobre la memoria*) de 1885. Kraepelin también recomienda que las condiciones de experimentación tengan la mayor similitud posible con las de la vida cotidiana (estado basal) del sujeto y reconoce humildemente la limitación de su metodología. También se ocupó de la *cuantificación* del rendimiento psíquico o de trabajo en condiciones de vigilia normal activa del sujeto experimental contando las sílabas leídas por el mismo en cinco minutos luego del toque de una campana, la utilización de un mismo texto para todos los sujetos de un experimento determinado (*Bilder aus der deutschen Vergangenheit*), tal cual se hace en nuestros días cuando evaluamos, por ejemplo, las funciones cognitivas en las pruebas neuropsicológicas, pues Kraepelin habla de la oscilación (*Schwingung*) de las mediciones psicométricas según el estado del sujeto de experimentación. Esta metodología difiere muy poco de nuestra tarea actual cuando utilizamos tests psicométricos como la Escala de Hamilton o cognitivos como el Mini Mental State Examination (MMSE).

El enorme valor de la obra de Kraepelin que se presenta en este volumen es que, en ella, su autor supo también discriminar claramente la expresión de

los cambios de las variables de estudio de los sujetos según estuvieran o no bajo la influencia del fármaco de observación tal cual se hace en nuestros días en los ensayos clínicos controlados de psicofármacos para diferenciar los procesos conductuales y cognitivos del individuo (voluntario sano) que ingiere una sustancia psicotrópica a intervalos regulares. Al realizar estas cuidadosas observaciones, que salvando las distancias metodológica y temporal, son conceptualmente similares a las fases iniciales del ensayo clínico controlado, Kraepelin es reconocido como el padre de la "farmacopsicología", primer antecedente moderno de lo que hoy reconocemos como psicofarmacología. No podemos dejar de recordar que la primera droga psicotrópica de síntesis fue la Anfetamina, cuyo descubrimiento data de 1887. La realidad histórica nos demuestra que hasta hace menos de 30 años, todos los descubrimientos del campo de la disciplina, que a partir de la década del '50 se conoce como psicofarmacología, fueron hechos por el principio de casualidad al cual los autores sajones llaman "*Serendipity*". El principio de *Serendipity* se define como el hecho o facultad de realizar descubrimientos afortunados por accidente. Este término proviene del escritor inglés Horace Walpole, introductor de la *gothic novel*, quien lo utilizó en 1754 en el cuento intitulado *Los tres príncipes de Serendip* (antiguo nombre persa de Sri Lanka) quienes realizaban hallazgos afortunados gracias a la casualidad y a su agudo poder de valoración de lo así encontrado. Kraepelin, siguiendo lo que ya hemos descrito como método científico, plantea la hipótesis de que sujetos normales en condiciones de plena vigilia y cansancio presentan variaciones cognitivas y de la conducta cuando son sometidos a la influencia (*Beeinflussung*) de sustancias con actividad en el sistema nervioso central psicofármacos) tales como el alcohol, el té, el paraldehído, el hidrato de cloral, la morfina, el éter, y el nitrato de amilo. En su método experimental, Kraepelin utiliza medición de la variable temporal (*Zeitmessung*) y, para hacerlo con más precisión, utiliza el Cronoscopio de Hipp. Este delicado aparato de relojería que constaba de dos diales y dos electromagnetos fue desarrollado por Mathias Hipp, en 1848, y era capaz de medir intervalos de tiempo de hasta milésimas de segundos. Wundt y Kraepelin fueron los primeros en utilizarlo para medir el *tiempo de reacción* del individuo y ellos mismos se encargaban de su calibración exacta midiendo el tiempo medio de caída del tiempo de reacción y el error probable (*desvío standard*) aunque el uso principal del cronoscopio pertenecía al campo de la astronomía. Kraepelin medía el tiempo de reacción, desde el comienzo del estímulo sonoro (sonido de campana) y durante el transcurso de la lectura del texto con la evaluación de tiempo (reacciones cortas y largas) y contenido del discurso (vocales largas y cortas, sonido inicial débil o fuerte y sonido final débil o fuerte) que relacionaba con la comprensión de la palabra tratando de determinar valores absolutos en los procesos de asociación. La cuantificación de las variaciones promedio de las reacciones es llamada *cálculo de cifras* (*Berechnung der Zahle*) que medía la capacidad de rendimiento psíquico del sujeto de experimenta-

ción y lo promediaba utilizando la fórmula de Gauss a través de las llamadas series de cifras análogas que le permitían llegar al menor grado de divergencia o dispersión (error probable) obteniendo tablas donde mostraba el promedio (*Durchschnitt*) de sus observaciones. En la actualidad, al igual que Kraepelin, utilizamos en investigación las mediciones de *Modo* (valor más frecuentemente hallado), *Mediana* (ordenación de mayor a menor de los valores hallados) y *Media aritmética* (promedio) para la distribución de los valores en la abscisa de la curva de distribución de Gauss pudiendo llegar también a estimar la medida de dispersión a través de la *Variancia* ($\sigma 2$).

Kraepelin no se fiaba de la enorme variabilidad que se le presentaba en la observación de las relaciones de las asociaciones externas durante el desarrollo de cada experimento e internas del sujeto de experimentación pues sostenía que le quitaba exactitud a la interpretación de los resultados numéricos obtenidos en alrededor de 50 ensayos evaluados según el criterio experimental del sentido del tiempo de Ejner. Para comprobar la validez de los estudios de Kraepelin en la actualidad debemos evaluar sus hipótesis de trabajo utilizando la corrección de Bonferroni. Si deseamos comprobar "n" hipótesis independientes, además de las múltiples variables incluidas en las mismas, debemos utilizar un nivel de significación de 0,05/n para cada una de ellas; es decir, si realizamos 2 pruebas de hipótesis declararemos haber obtenido un resultado estadísticamente significativo sólo si $p < 0{,}0025$. También nos debemos preguntar si nuestros datos son independientes (no-apareados) o apareados.

Generalmente, aquellos datos que se han medido sobre el mismo individuo, o provenientes de estudios apareados, nunca serán independientes como es el caso de las observaciones de Kraepelin en individuos normales en condiciones basales y/o bajo la influencia de sustancias que alteran el comportamiento y la cognición. El análisis que se realiza sobre los datos expuestos en esta obra debe reflejar el diseño utilizado por Kraepelin a la hora de recoger la información. Por lo tanto, un diseño apareado tiene que ser seguido de un análisis para datos apareados; es por eso muy loable y sumamente acertada la preocupación de Kraepelin al tomar en cuenta las variables de períodos de tiempo, ya que uno de los errores más frecuentes a la hora de analizar los datos es tratar las observaciones dependientes como independientes. En este caso en particular es crucial saber con qué tipo de datos estamos trabajando, pues la elección del método de análisis estadístico correcto depende de la naturaleza de los datos disponibles. En el caso que nos ocupa la variable explicativa es el tipo de tratamiento que se evalúa (variable nominal) y la dependiente son las medidas clínicas del protocolo de Kraepelin por lo que la prueba estadística adecuada sería realizar una prueba t de Student. Profundizando en el trabajo de Kraepelin sobre la evaluación de los efectos de diferentes fármacos en individuos en condiciones basales y bajo la influencia de las drogas de estudio, podemos asumir que las diferentes variables independientes deberían ser analizadas a través del Análisis Multivariado de la Variancia (MANOVA). Aunque actualmente contamos con numerosos

programas de bioestadística para realizar los cálculos correspondientes el punto crucial es la elección de las herramientas adecuadas para analizar los datos obtenidos de la experimentación. De esta manera nos aseguramos la validez de nuestras hipótesis propuestas y comprobadas o no, evitando caer en frecuentes errores de interpretación de datos que, inevitablemente, desembocan en conclusiones erróneas lo cual se ve reflejado en infructuosos intentos de publicar nuestros estudios en revistas científicas internacionales de alto impacto que son sumamente cuidadosas a la hora de evaluar la metodología de trabajo utilizada. Estimamos que si Kraepelin hubiera contado con las modernas herramientas de la metodología estadística actual, como parte indispensable del método científico, seguramente hubiera escogido y utilizado las más adecuadas y sus observaciones hubieran sido publicadas y comentadas en las revistas científicas más importantes de nuestro tiempo inexistentes en esa época; de ello se deduce el valor de la investigación histórica como la encarada en este volumen, que trata en los orígenes de la investigación científica aquellos descubrimientos o conceptos que fueron hitos fundamentales para alcanzar la complejidad y la amplitud que caracterizan a la ciencia moderna.

Las investigaciones de Kraepelin a la luz de la psicofarmacología moderna

Cuando Emil Kraepelin describe el cuadro clínico de la esquizofrenia (*Dementia Praecox*) en 1896 dice que esta enfermedad es de curso crónico con pronóstico desfavorable (*chronischer Verlauf mit ungünstiger Prognose*). Sin hacer consideraciones anacrónicas, no podemos dejar de pensar cuán lejos estaba de imaginar la potencia de los tratamientos farmacológicos actuales. El modelo descrito de prueba-error aplicado al tratamiento de las psicosis nos habla de terapias farmacológicas tan diversas como el uso de la cocaína (Becker, 1921), cloruro de manganeso (Reed, 1929), aceite de castor (Ingham, 1930), inyección de sangre de animales (von Kiebelsberg, 1932), shock insulínico (Sakel, 1937), piretoterapia (Wagner von Jauregg la utilizó como Malarioterapia en 1917 en la Parálisis general progresiva y Croce la recomendó en 1932 para la esquizofrenia mediante inyecciones de azufre en vehículo oleoso). Hubo que esperar hasta el 11 de diciembre de 1950 para que Charpentier en Rhône-Poulenc sintetizara la Clorpromazina, la utilizara el cirujano naval Henri Laborit en 1950 para lograr la "hibernación" con antihistamínicos para evitar el shock quirúrgico y, recién en 1952, Delay, Deniker y Harl la propusieran como tratamiento "específico" de los estados de agitación y excitación hasta llegar a los "recientes" antipsicóticos atípicos (la Clozapina fue descrita por primera vez en 1966 por Gross y Langner en Viena).

Además de los efectos psicotrópicos del alcohol y del té, Kraepelin realiza un magnífico estudio clínico del Paraldehído, el Hidrato de Cloral, la Morfina, el Cloroformo, el Éter y el Nitrito de Amilo.

Kraepelin describe 14 series de observaciones con Paraldehído cuyos sujetos de observación fueron él mismo, el Dr. G. Lehmann y el Dr. E. Rehm en dosis de 2 a 5 gramos dando cuenta de su poderosa acción sedativa o somnífera traducida en el enlentecimiento significativo del tiempo de reacción de tareas simples y complejas. El retardo del desarrollo de los períodos psíquicos (*psychischen Zeiten*), que describe, es la comprobación experimental del efecto depresor del estado de alerta y de las respuestas psicomotoras y, por ende, del tiempo de reacción a los estímulos que produce el Paraldehído. El embotamiento mental y la inhibición psicomotriz son descritos acertadamente como dosis-dependientes, pudiendo discriminar estos procesos de la inhibición que produce el alcohol (pérdida de reflejos de reacción y ataxia física según Kraepelin). El Paraldehído es un derivado polimerizado del Acetaldehído con propiedades depresoras del SNC de manera similar al alcohol y los barbitúricos. A fines del siglo XIX se conocían sus propiedades hipnóticas, sedativas y anticonvulsivantes. Se lo utiliza por la vía intravenosa o rectal en dosis de 0,2 a 0,4 mg/Kg. en el tratamiento del estado epiléptico refractario al Fenobarbital y la Difenilhidantoína. También se lo utilizó en el tratamiento del alcoholismo pero con un gran potencial de adicción para el paciente alcohólico. La metodología de Kraepelin guarda similitud con los ensayos clínicos actuales en las primeras fases de investigación de un fármaco en voluntarios sanos.

Con respecto al Hidrato de Cloral, Kraepelin refiere a trabajos de Cervello y Coppola quienes reportan similares resultados comparado con el Paraldehído. Aquí Kraepelin introduce el importante concepto de reproducibilidad del método científico pues describe los hallazgos similares de otro grupo de investigación y también los comunica. Tanto Kraepelin como Cervello y Coppola destacan la influencia de las drogas en estudio sobre los procesos cognitivos a los que ambos grupos estudian sistemáticamente con una metodología y rigor de avanzada para una época donde se resaltaba el valor de las observaciones empíricas. El Hidrato de Cloral es el fármaco hipnótico más antiguo; fue sintetizado en 1832 por el gran precursor de la química orgánica moderna Justus Von Liebig y su utilización terapéutica como agente sedativo fue descrita por Liebrich en 1869.

El Hidrato de Cloral es tristemente célebre pues en el siglo XIX se lo usaba con fines ilícitos mezclado con etanol en las conocidas "*knockout drops*" o en el "cocktail de Mickey Finn". El Hidrato de Cloral o tricloroacetaldehído posee una vida media de eliminación de 7 horas y se metaboliza por acción de la enzima alcohol dehidrogenasa dando su metabolito activo: el tricloroetanol, del cual se han demostrado sus propiedades carcinogénicas y mutagénicas, especialmente en hígado, en animales de experimentación.

Kraepelin también realiza una sucinta descripción de los efectos de la Morfina muriática subcutánea en dosis de 0,01 gramos, que ensaya en sí mismo, y resalta su carácter altamente adictivo al acuñar el término de "morfinismo" destacando los efectos somáticos y depresores del sistema nervioso central de la morfina. La morfina fue sintetizada en 1806 por Sertürner a partir del opio

dándole su nombre en alusión a Morfeo, la deidad griega del sueño. La morfina causó una verdadera "epidemia" de adicción durante la Guerra Civil en los Estados Unidos (1861-1865) con alrededor de 400.000 soldados adictos por lo que esta adicción fue llamada "la enfermedad del ejército".

Kraepelin realiza breves pero interesantes observaciones del efecto que le produjo la inhalación de Éter y Nitrito de Amilo a los que llama "Venenos inhalatorios" (*Inhalationsgifte*). Como en los otros fármacos depresores del sistema nervioso, Kraepelin destaca el retraso de lo que él llama los tiempos psíquicos por el proceso de narcosis o sea, el estado de estupor o inconsciencia producido por la inhalación de gases como el nitrógeno. Con respecto del Nitrito de Amilo, Kraepelin describe una experiencia de sólo 17 minutos de duración en la que observa que inmediatamente luego de la inhalación sufrió una prolongación de los llamados tiempos de asociación; es decir que tuvo un comportamiento similar a un estimulante psíquico pues menciona "un claro aceleramiento del proceso psíquico". El Nitrito de Amilo es un potente vasodilatador que se absorbe por vía pulmonar y se utilizaba en el tratamiento de la angina de pecho. Fue descubierto en 1852 y utilizado desde que en 1867 Brunton observó que luego de su administración desaparecía el dolor anginoso en sólo 30 a 60 segundos. Su uso como vasodilatador coronario empieza a decaer a partir de 1879 cuando William Murrell consideró que la acción de la Nitroglicerina era muy similar a la del Nitrito de Amilo y estableció su uso como tratamiento principal de la angina de pecho. Se lo utiliza en toxicología como antídoto en el envenenamiento por cianuro. Su uso "recreativo" sigue vigente pues su abuso puede producir distorsiones perceptuales placenteras de breve duración.

La moderna psicofarmacología comienza en la década del '50 con las primeras descripciones y clasificaciones de lo que hoy conocemos como psicofármacos. Algunos autores consideran que la psicofarmacología actual comienza el 19 de enero de 1952 cuando los médicos Joseph Hamon y Jean Paraire con la colaboración del farmacéutico Jean Velluz aplican la Clorpromazina por primera vez a un paciente psiquiátrico con un cuadro de manía aguda en el hospital militar de Val de Grace en París. También en 1952, Iriving Selikoff en los Estados Unidos utiliza la Isoniazida y describe sus efectos en la mejoría del estado anímico de los pacientes tuberculosos constituyendo el primer antecedente de un fármaco de acción antidepresiva tal como lo reconocemos actualmente.

El nuevo paradigma: ciencia y tecnología en el estudio de las neurociencias

Hoy en día la farmacología ha sufrido grandes cambios como todas las disciplinas de las ciencias biológicas pues se investigan "drogas de diseño" como moléculas especialmente dirigidas al tratamiento de una patología determinada. Igualmente nos vemos en la obligación de reconocer que la psicofarmacología

sólo constituye una parte, tal vez no tan importante, del estudio riguroso y racional de las enfermedades mentales, pues se ha comprobado en diversos estudios que las técnicas psicoterapéuticas más "eficaces" (en cuanto al registro de cambios significativos en la conducta y pensamiento en el mediano plazo) para el abordaje del problema del individuo que padece un trastorno psiquiátrico no pueden ser excluidas en el abordaje del sujeto inmerso en su propia circunstancia sociocultural y también producen cambios favorables, que se dejan traslucir en la mejoría clínica de su padecimiento, en los procesos de neuroplasticidad al igual que sucede con la administración crónica de un psicofármaco racionalmente utilizado para cada persona en particular. Tal vez sea por esto que en los países sajones se denomina, casi peyorativamente, como "Psicofarmacólogo" a aquel profesional médico, principalmente psiquiatra, que basa su tratamiento de los trastornos psiquiátricos casi exclusivamente en la prescripción de psicofármacos. Consideramos que esta actitud profesional constituye un verdadero reduccionismo sesgado por la inmensa complejidad del individuo y "su circunstancia" al decir de don José Ortega y Gasset.

Las técnicas que hoy en día nos provee la biotecnología constituyen un real "avance paradigmático" en nuestro acercamiento a la comprensión de los fenómenos biológicos; pero no debemos confundirnos, pues en las ciencias de la salud, especialmente en psiquiatría, estamos tratando con sujetos inmersos en su mundo afectivo, social y cultural al que debemos aproximarnos desde lo humano y lo técnico.

Teniendo muy en cuenta ese contexto vale la pena, entonces, mencionar aquellos métodos de investigación de fenómenos moleculares que han producido un gigantesco "salto cuántico" o un "cambio de paradigma" en las ciencias biológicas en los últimos treinta años.

1. Técnicas de hibridización de ácidos nucleicos como proceso de desnaturalización y re-naturalización de dos cadenas sencillas de un ADN, que provienen de la separación de bases complementarias (A-T, A-U o C-G), presentes en cadenas sencillas contiguas dando lugar a estructuras de doble hebra de gran estabilidad como los híbridos ADN-ARN, ARN, ARN o ADN-ADN. La más conocida y utilizada es la llamada Hibridización *in situ* que es una técnica de hibridización en soporte sólido, en la que la sonda o *probe* se aplica sobre muestras en su ubicación natural, generalmente aquellas preparadas para microscopía. Supone, por lo tanto, el empleo de la hibridización a nivel citológico e histológico y metodológicamente es análoga a las técnicas inmunocitoquímicas e inmunohistoquímicas. Puede ser tisular sobre componentes de tejido que nos permite estudiar cambios en la expresión genética, detectando secuencias en el ARN celular. En este caso se añaden sondas de ADN complementario (cADN) de una sola hebra que contiene el exon (secuencia de bases que codifica una proteína o ARN) o por microscopía de fluorescencia con marcación. La hibridización *in situ* también puede ser cromosómica para estudiar mutaciones de un determinado cariotipo.

2. La Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR o *Polymerase Chain Reaction*) es una de las técnicas más importantes de la biología molecular actual y fue presentada por Kary Mullis en 1985. Este descubrimiento realmente revolucionario nos permite obtener un gran número de copias de un fragmento de ADN particular (*amplificación*) partiendo de una copia de ese fragmento. Tras la amplificación resulta mucho más sencillo identificar con muy alta precisión cualquier tipo de muestra de material biológico partiendo de una sola secuencia de nucleótidos que forman el ADN o ARN que han sido desnaturalizadas previamente a partir de la molécula de ADN bicaternario (que puede derivar de ARN por transcripción reversa) y sirven como "plantilla" (*template*) para que la ADN polimerasa haga copias del material genético. Se considera que la PCR es uno de los descubrimientos más revolucionarios de los últimos cien años para el avance de las ciencias biológicas.
3. Caracterización de receptores: la única manera racional conocida para poder evaluar los niveles de un neurotransmisor en el Sistema Nervioso Central es la utilización de técnicas de microdiálisis en animales de experimentación en zonas del cerebro donde sabemos que existe mayor concentración de la sustancia transmisora como los núcleos del rafe dorsal para la Serotonina.
   Inclusive Hermann Van Praag considera que el hallazgo de la disminución del nivel de Acido 5- hidroxi-indolacético (metabolito de la Serotonina) en el líquido cefalorraquídeo obtenido por punción cisternal es de una dudosa correlación en los cuadros depresivos. La Serotonina constituye un buen ejemplo de la utilización de métodos falaces en la neurociencia cuando se intenta correlacionar su nivel plasmático con el síndrome depresivo pues más del 95% de la Serotonina se produce en el intestino y el resto en las plaquetas. La Serotonina se puede encontrar aumentada en el plasma de pacientes que sufren una obstrucción intestinal mecánica y no nos puede indicar que sucede con la poca Serotonina (desde un punto de vista porcentual) que existe en el sistema nervioso central donde se han clonado alrededor de 14 receptores 5-HT que cumplen funciones muy diversas pues se estima que están involucrados en los estados de ánimo, control de la respuesta alimenticia, ciclo vigilia-sueño, emociones, etc. La clonación de los receptores es posible conociendo la secuencia de aminoácidos del receptor que se deduce de la secuencia de nucleótidos del cADN clonado o sus genes con la ayuda de las técnicas de hibridización in situ. La caracterización de receptores del sistema nervioso central, al igual que sus funciones en las vías de señalización, ha permitido identificar moléculas con afinidad por el sitio ligando (*binding*) esenciales para el desarrollo de nuevos psicofármacos.
4. El estudio de los neurotransmisores para conocer su afinidad por un determinado receptor se realiza a través de "artificios de técnica", pues no son estructuras realmente presentes en el tejido nervioso, conocidos como sinaptosomas que se obtienen del Sistema Nervioso Central por homogenización

de soluciones de sucrosa con el agregado de un *buffer* y centrifugación por gradiente de densidad. Una de las fracciones del tubo centrifugado contiene el lisado de las terminaciones nerviosas de o sinaptosomas de 1 a 2 µm que forman mitocondrias, vesículas sinápticas, neurotransmisores, enzimas y otros elementos. Al ser incubados en el medio apropiado poseen actividad de bomba Sodio/Potasio y potencial de membrana en reposo de -30 a -60 mV. Se tratan con agentes despolarizantes como la Veratridina para que liberen los neurotransmisores al medio de cultivo. Por ejemplo, los sinaptosomas corticales liberan GABA, Glicina, Glutamato, Aspartato, etc. lo que nos habla de lo extremadamente difícil que resulta identificar un neurotransmisor determinado y su receptor correspondiente en su "sitio original".

Tal vez la biotecnología sea la disciplina científica que ha permitido el mayor avance de la farmacología en los últimos treinta años. Se ha recorrido con ella una inmensa distancia desde la época de aquellas observaciones empíricas, y pioneras, pero rigurosamente respetuosas del método científico como lo practicaron figuras egregias de la talla de Emil Kraepelin.

Referencias bibliográficas

Ackernecht, E. H. (1979). *Breve historia de la psiquiatría.* Eudeba.

Aiensi-Artiga, V. (2002). El método científico y la nueva filosofía de la ciencia. *Anales de documentación,* 5:9-19.

Bazerque, P, Tessler, J. (1982). *Método y técnicas de la investigación clínica*. Toray.

Bunge, M. (1985). *La ciencia, su método y su filosofía.* Siglo Veinte.

Bunge, M. (1990). De la neurona a la mente. *Bol. Arg. de Psicología,* Vol. III(3):1-7. Traducción del inglés del original publicado en News in *Physiological Sciences, 4* (1989).

Delay, J. (1967) *La psicofisiología humana*. Paidós.

Descartes, R. (1973). *Discours de la méthode.* Libraire Générale Française.

Ebbinghaus, H. (1983). *Urmanuskript, Ueber das Gedächtniss.* Taschenbuch.

Ey, H. (1978). *Tratado de Psiquiatría.* Toray-Masson.

Fatone, V. (1969). *Lógica e introducción a la filosofía.* Kapelusz.

Ferrater Mora, J. (1994). *Diccionario de Filosofía.* Ariel.

Foucault, M. (1961). *Folie et déraison: histoire de la folie.* Libraire Plon.

García Morente, M. (1974). *Lecciones Preliminares de Filosofía*. Losada.

Garrett, H. E. (1979). *Las grandes realizaciones en la psicología experimental.* Fondo de cultura económica.

Hardman, J. G., Limbird, L. E. (1996). *Goodman & Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics.* Mc-Graw-Hill.

Hoff, P. (1994). *Psychiatrie als klinische Wissenschaft.* Springer.

Kerlinger, F. N., Lee, H. B. (1999). *Foundations of behavioral research*. Harcourt College Publishers.

Kraepelin, E. (1993). *Ueber die Beeinflussung einfacher psychischer Vorgänge durch einige Arzneimittel.* Tartu.

Kuhn, T. S. (1962). *The structure of scientific revolutions.* University of Chicago.

Lehmann, H. E., Ban, T. A. (1997). The history of the psychopharmacology of schizophrenia. *Can J Psychiatry,42*:152-162.

Meltzer, H. Y. (1996). Pre-clinical pharmacology of atypical antipsychotic drugs: a selective review. *Br J Psychiatry, 168* (Suppl. 29):23S-31S.

Popper, K. R. (1965). C*onjectures and refutations: the growth of scientific knowledge.* Harper and Row.

Popper, K. R. (1973). *La lógica de la investigación científica.* Tecnos.

Popper, K., Eccles, J. (1982). *El Yo y su cerebro.* Labor Universitaria.

Roberts, G. W., Polak, J. M. (1995). *Molecular neuropathology.* Cambridge University Press.

Smith, C. U. W. (2002). *Elements of Molecular Neurobiology.* Wiley.

Spengler, O. (1959). *Der Untergang des Abendlandes.* Beck.

Streiner, N. (1986). PDQ statistics. B. C Decker.

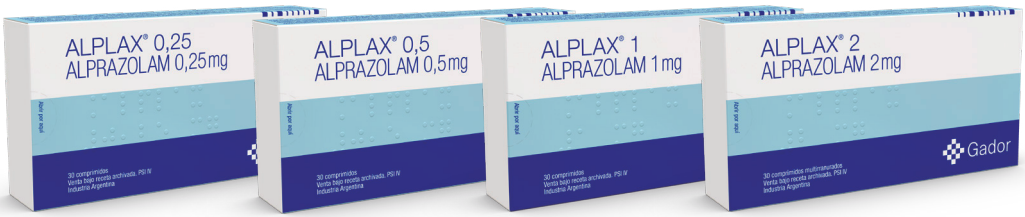
Trist, D. G., Humphrey, P. P. A., Leff, P. Shankley, N. P. (1997). Receptor classification: the integration of operational, structural, and transductional information. *New York Academy of Sciences,* Vol. 812.

Wittgenstein, L. (1987). *Tractatus logico-philosophicus.* Alianza.

Alplax®

0.25•0.5•1•2 mg

ALPRAZOLAM



PAMI INSSJP

IOMA Instituto de Obra Médico Asistencial

RECETARIO SOLIDARIO

Presentaciones:

ALPLAX® 0,25 mg: comprimidos recubiertos x 30 y 60
ALPLAX® 0,5 mg: comprimidos recubiertos x 30 y 60
ALPLAX® 1 mg: comprimidos recubiertos x 30 y 60
ALPLAX® 2 mg: comprimidos multirranurados x 30 y 60

Para más información
sobre ALPLAX®
visite www.gador.com.ar

Información exclusiva para profesionales de la salud,
prohibida la reproducción total o parcial de estos contenidos
sin autorización de Gador S.A.

Gador

Somit®

ZOLPIDEM 5 / 10 mg

El sueño cumplido

- Probada eficacia en el tratamiento del insomnio[1]
- Buen perfil de seguridad[1]

Presentaciones:

Somit®
5 mg

Envases con
30 comprimidos
recubiertos ranurados

Somit®
10 mg

Envases con
30 comprimidos
recubiertos ranurados

Para más información
sobre SOMIT®
visite www.gador.com.ar

PAMI INSSJP

RECETARIO SOLIDARIO

Referencias: 1) Lévy P, et al. "As-needed" prescription of zolpidem for insomnia in routine general practice. Clin Drug Invest 2004; 24(11):625-632.

Información exclusiva para profesionales de la salud,
prohibida la reproducción total o parcial de estos contenidos
sin autorización de Gador S.A.

Gador