

De la nave DE LOS LOCOS a los fármacos de la razón

Francisco
Pellicer

Desde tiempos inmemoriales el hombre ha utilizado sustancias que inciden en su estado de ánimo alterando, de forma deliberada, sus niveles de conciencia. Si bien el uso de estas sustancias ha tenido diversas justificaciones personales y sociales, que van desde la búsqueda de la novedad hasta las relacionadas con rituales mágicos y religiosos, el punto de partida de su utilización es por el placer que producen. ¿Esto implica que existen en el cerebro sitios que están relacionados o cuya activación produce placer?

EPICURO EN EL CEREBRO

Estos sitios funcionales de lo que denominaré como el hedonismo cerebral están constituidos por redes complejas de neuronas y neurotransmisores, razonablemente definidas, si bien no totalmente estudiadas.

¿Por qué me refiero a sitios funcionales? En realidad no son sitios definidos anatómicamente en el cerebro, sino que su arreglo produce una función, y la función tiene asociados varios constructos fisiológicos como los procesos de memoria, retribución, aprendizaje, y uno particularmente complejo que comprende en cierta forma a los antes mencionados y que está relacionado con las emociones y los afectos.

Uno de los principales sitios funcionales relacionado con los elementos que nos llevan a realizar acciones o conductas para la



© César Flores, de la serie *Ciudad desierta*, 2003.

obtención de una recompensa o retribución es el sistema mesolímbico dopaminérgico. Dicho sistema está constituido por un grupo de neuronas productoras de dopamina que se originan en el área tegmental ventral o también denominada área A 10.¹ Este sitio se encuentra en el cerebro medio y envía proyecciones hacia la parte frontal del cerebro, mediante el haz medial del cerebro anterior; una de las estructuras donde hace blanco es el núcleo accumbens.²

El núcleo accumbens es otro ejemplo de una estructura funcional ya que en él se integran de forma primordial la retribución y el reforzamiento, que después se transformarán en conductas de búsqueda o evitación cuando se asocian a otras estructuras funcionales que van agregando no solamente calidad sensorial o *qualia*, sino complejidad en el nivel cognoscitivo.

Hasta ahora se ha esbozado una estructura funcional que es la base de conductas que se encuentran en la norma de todo ser humano. A continuación plantearé un eje en cuyo centro se encuentran los mecanismos antes citados, en un extremo la avidez irrefrenable por las conductas de recompensa ligadas al placer, la cual se denomina adicción; y en el otro, una patología psiquiátrica en la cual se encuentra implicada la misma

estructura funcional y que se denomina esquizofrenia; formando un *continuum* conductual en el cual un gran conjunto de conductas comparten un factor común: el neurotransmisor llamado dopamina.

VISITA AL TERRITORIO DE LA ADICCIÓN

Para considerarnos adictos a algo se tiene que cumplir con varias condiciones: tolerancia, dependencia, abstinencia y el deterioro en la homeostasis entre las tres esferas de interacción: la biológica, la psicológica y la social.

Una explicación para que el hecho de que sustancias tan diferentes en estructura, desde el punto de vista farmacológico, se conviertan en drogas de abuso con una fuerte capacidad adictiva está en que actúan sobre la misma estructura funcional ligada a la recompensa placentera. ¿Cómo es que la cocaína —que es en parte un estimulante cardíaco— y, por otro lado, la heroína —con potentes cualidades analgésicas y sedantes—, sustancias disímiles desde el punto de vista farmacológico, producen formas de adicción análogas? Buena parte de la respuesta radica en que estas sustancias determinan que el núcleo accumbens reciba una marea de dopamina; cuando esta acción se repite de forma sucesiva o en cantidades mayores a los rangos fisiológicos, el sistema experimenta cambios



tanto en las células productoras como en aquellas que tienen los receptores a dopamina en las neuronas del núcleo accumbens. Estos cambios plásticos y adaptativos se traducen en que los individuos necesitan dosis cada vez mayores de una droga para experimentar el mismo efecto hedónico, a esto es a lo que se le denomina tolerancia. La dependencia es un proceso de mayor complejidad que involucra el asociar los efectos hedónicos con situaciones, personas, afectos, es decir, con el entorno del consumo. Finalmente, los cambios producidos en la maquinaria molecular íntima de las neuronas son la base para la cadena de cambios sucesivos que culminan con alteraciones en la esfera social del individuo adicto; ello hace que la suspensión súbita de la droga produzca cambios sistémicos en este nuevo equilibrio, lo que se conoce como abstinencia. La abstinencia es en realidad un sistema de alarma fisiológico tan desagradable que alerta al individuo a reponer al cuerpo las sustancias que hacen falta en este nuevo arreglo homeostático.³

EL ANILLO DE LAS EMOCIONES, CÓMPLICE DE LA ADICCIÓN

El sistema límbico juega un papel determinante en la generación de las emociones, de hecho se constituye *per se* en el cerebro emocional, y yo agregaría que en el primario, lo cual implica que existe un proceso ulterior de las emociones o, más aún, emociones generadas desde lo que llamamos las esferas de la racionalidad.⁴

Es en esta última implicación que se puede fundamentar el consumo de sustancias que parecieran no ser adictivas, que podrían no actuar de primera instancia en centros hedónicos; estas sustancias producen una gran exaltación de las esferas afectiva y emocional, las cuales a su vez están más relacionadas con los procesos de conciencia. En realidad, este otro tipo de adicción se relaciona más con el afecto y las emociones, generadoras de placer en segunda instancia, y no nada más con las placenteras *per se* o con lo que el común de los individuos considera grato, sino con lo que de manera personal, cultural y cognitiva el individuo considera interesante y, por ende, placentero.

EN EL OTRO EXTREMO DEL EJE SE ENFERMAN LAS EMOCIONES Y LA REALIDAD

En el otro lado se encuentra una entidad de patología psiquiátrica compleja, denominada *dementia praecox* por Emil Kraepelin en 1887.⁵ El término esquizofrenia se deriva de las palabras griegas *schizo* (dividido, escindido) y *phrenos* (mente), y fue acuñado posteriormente por Eugene Bleuler para referirse a la falta de interacción entre los procesos cognoscitivos y las percepciones.

Brevemente: la enfermedad por lo general inicia en la adolescencia o en adultos jóvenes y perdura toda la vida. Los pacientes presentan alucinaciones auditivas (usualmente escuchan voces que conversan con el enfermo y le dan órdenes) y delusiones (pensamiento paranoide, es decir, la creencia de que fuerzas externas conspiran contra él). Para los pacientes representa un gran conflicto el reconocer la realidad o veracidad de las voces, así como las actitudes atribuidas a los demás. También manifiestan problemas de atención, aplanamiento afectivo, anhedonia, disfunción cognoscitiva. Todo lo anterior produce lo que se denomina dishabilidad social.

Una de las hipótesis de la fisiopatogenia de la enfermedad es la relacionada con el aumento de la actividad dopaminérgica en la corteza prefrontal. Esto se sustenta en el hecho de que los agonistas de la dopamina, sustancias que ocupan los mismos receptores, inducen o incrementan un cuadro psicótico muy parecido al que experimentan los pacientes esquizofrénicos. Por otro lado, el bloqueo de los receptores a dopamina mejora o revierte este cuadro. De forma paradójica, estos sujetos presentan anhedonia a pesar de tener incrementado el tono dopaminérgico.

Un episodio psicótico agudo en un paciente con esquizofrenia se precipita por la convergencia de varios procesos patogénicos que inducen un aumento en la neurotransmisión dopaminérgica, por lo tanto, el tratamiento farmacológico se centra en el control de la neurotransmisión. El primer antipsicótico o neuroléptico utilizado para el tratamiento de la esquizofrenia fue la clorpromazina y, posteriormente, el haloperidol, con mayor potencia, ambos son bloqueadores del receptor D2 dopaminérgico. Hoy en día contamos con antipsi-

cóticos de tercera generación, además de los denominados nuevos, de segunda generación, o atípicos. Si bien no se pretende ahondar en la farmacología fina del tratamiento, lo importante es que estos fármacos restablecen en buena medida la relación con la realidad, mejoran el aplanamiento afectivo, revierten la anhedonia y sacan al paciente del episodio psicótico agudo.

He elegido los ejemplos anteriores con el fin de explicar el hecho de que un mismo sistema fisiológico puede participar en una serie de funciones que generan conductas con un amplio rango de complejidad, pero que dentro de ciertos parámetros se constituyen en patrones normales de la vida del individuo. En parte, el problema radica en establecer los linderos de la norma; esa tarea corresponde al individuo, a los núcleos cercanos al individuo (familia o clan) y a la sociedad en la que se encuentra inmerso; implica, pues, cultura y temporalidad. Hace algunas décadas no existía un arsenal farmacológico para poder contender de manera racional con la enfermedad mental en general. Los enfermos mentales han sido tratados de diversas formas por la sociedad, muchas de las cuales hoy diríamos que no cumplen con los mínimos umbrales éticos. Cito brevemente dos casos a continuación.

STULTIFERA NAVIS

A finales de la Edad Media, las ciudades europeas distinguían con precisión entre los locos “propios” y los “forasteros”. Los primeros recibían un trato diferente debido a que estos personajes continuaban siendo



apoyados por la red familiar, finalmente eran hermanos, padres, madres, hijos o tíos que no podían ser abandonados a su suerte.⁶ Esta salvaguarda se preservaba mientras los enfermos mentales no fueran agresivos. En cambio, los forasteros eran puestos en una pequeña embarcación sin mando llamada la nave de los locos, para ser expulsados de las ciudades y abandonados en cualquier lugar a su suerte, lejos de ellas, y donde la naturaleza se haría cargo, de forma piadosa, de su inmundicia existencia.

INSTITUCIONES DE ENCIERRO

En el siglo XVII se crearon grandes internados. En ellos se mezclaban locos, pobres, desocupados, pequeños y medianos infractores de la ley. En contra de lo que podemos pensar, el Hospital General de París en el siglo XVII, por ejemplo, no tenía una relación propiamente con la enfermedad y el quehacer médico; fue una institución para preservar el orden y la justicia desde el punto de vista burgués y monárquico. Estas instituciones de encierro proliferaron por toda Europa; la práctica del encierro se generalizó, animada por la condena a la ociosidad, por los imperativos de trabajo y no precisamente por criterios terapéuticos. La patria de la locura será el confinamiento, la locura es percibida en relación con la pobreza, con la incapacidad para trabajar, con la falta de valores éticos. La razón y la moral funcionarán





© César Flores, de la serie *Ciudad desierta*, 2003.

como criterio de exclusión social, y van a fundamentar la práctica del confinamiento.

A MANERA DE CONCLUSIÓN

En este acotado ensayo, se ha echado mano de conceptos de la neuroanatomía, de la farmacología emanada de la investigación básica y de la que tiene que ver con los medicamentos que recetan los médicos, fármacos modernos que pretenden reencausar el funcionamiento normal quebrantado por enfermedades ancestrales.

Un punto importante para reflexionar es acerca de la materia que se enferma. Por citar un ejemplo, la enfermedad úlcero-péptica; si bien las causas que la generan pueden tener naturalezas diversas (desde una bacteria, la dieta, la motilidad del intestino, hasta factores de índole neurogénico y ambiental como el estrés), de manera sintomática, ésta se puede resolver clínicamente mediante fármacos que inhiben la producción de ácido clorhídrico en el estómago. Finalmente se puede cuantificar el pH de las secreciones gástricas y establecer las correlaciones que tiene con la mejoría clínica e inclusive radiológica o endoscópica. Cuando “lo que se enferma” es el proceder del individuo, es decir, su comportamiento, su afecto y las relaciones que establece con la sociedad, lo que se enferma es la percepción de la realidad, los parámetros para restablecer el buen funcionamiento en estos ámbitos se tornan

complejos, entre otras cosas porque los parámetros de comportamiento entre culturas se constituyen en variaciones normales y, por lo tanto, establecer dicha norma es un problema complicado. Sin embargo, el cerebro adicto y el cerebro esquizofrénico, en principio, operan básicamente de la misma forma en todos los individuos del planeta. El reto está en encontrar las diferencias culturales que hagan que el tratamiento y el manejo de estos males sea exitoso para todos, que los tratos y las normas para con estos individuos cubran la ética de manera más que elemental.

R E F E R E N C I A S

- ¹ Jones HM y Pilowsky LS. Dopamine and antipsychotic drug action revisited. *British J. Psychiat.* 181 (2002) 271-275.
- ² Nester EJ y Malenka RC. The addicted brain. *Sci. Amer.* March (2004) 50-57.
- ³ Soto E. El cerebro drogado. *Espacios* 20 (1996) 153-158.
- ⁴ Panksepp J. *Affective neuroscience*, Oxford University Press, NY (1998).
- ⁵ Freedman R. Schizophrenia. *New England J. Med.* 349 (2003) 1738-1749.
- ⁶ Foucault M. *Historia de la locura en la época clásica*, FCE, México (1967).

Este trabajo está parcialmente financiado por el proyecto PAPIIT-UNAM IN401305-3.

Francisco Pellicer, director de Investigación en Neurociencias del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente. Catedrático de la Facultad Mexicana de Medicina de la Universidad La Salle. pellicer@imp.edu.mx