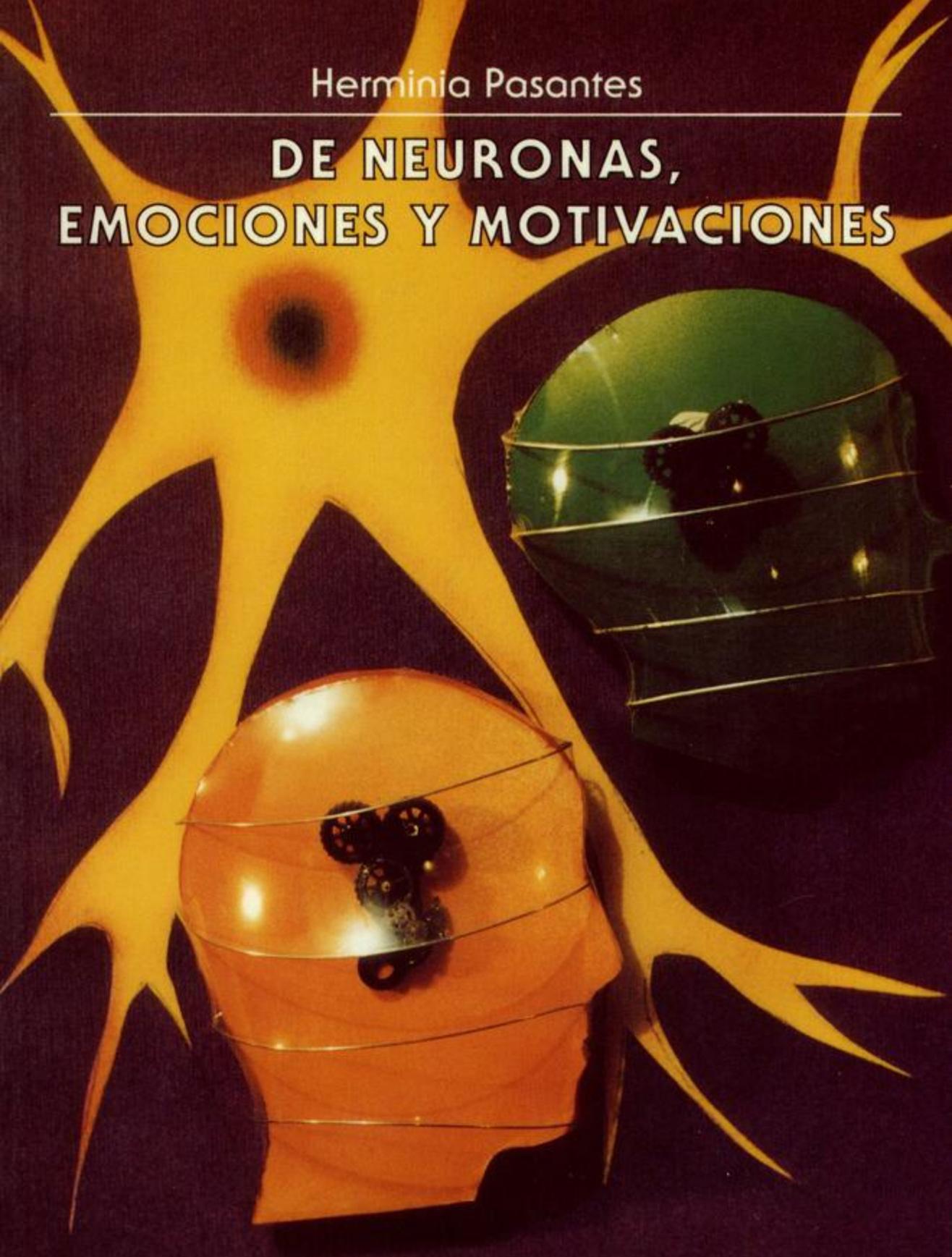


Herminia Pasantes

**DE NEURONAS,  
EMOCIONES Y MOTIVACIONES**



la  
**ciencia / 158**  
para todos

# CONTENIDO

|  |    |
|--|----|
| INTRODUCCIÓN .....   | 1  |
| I. ¿CÓMO FUNCIONA EL CEREBRO?<br>....PRINCIPIOS GENERALES .....                                | 2  |
| II. ANSIEDAD, ANGUSTIA, LOS MALES DE NUESTRO<br>TIEMPO SE GESTAN EN EL CEREBRO .....           | 22 |
| III. LA DEPRESIÓN: TAN REAL Y ORGÁNICA COMO<br>....LA PULMONÍA .....                           | 27 |
| IV. LA AGRESIVIDAD, LA PASIVIDAD, TAMBIÉN          DEPENDEN DE LA<br>QUÍMICA DEL CEREBRO ..... | 39 |
| V. EL CEREBRO ACTIVO, FUNCIONAL PERO<br>....DISTORSIONADO .....                                | 44 |
| VI. LA ILUSIÓN EFÍMERA .....   | 53 |
| VII. EROTISMO Y SEXUALIDAD. CEREBRO MASCULINO<br>....Y CEREBRO FEMENINO .....                  | 75 |
| EPÍLOGO .....  | 90 |
| AGRADECIMIENTO .....   | 91 |
| GLOSARIO .....   | 91 |
| APÉNDICE .....   | 94 |
| LECTURAS SUGERIDAS Y<br>RECOMENDADAS.....  | 99 |

## INTRODUCCIÓN

Las moléculas y el carácter. ¿Romántico o pragmático? ¿Optimista o pesimista?: la diferencia está en las catecolaminas

Eugenio y Alberto tienen habitaciones contiguas en un viejo edificio, desde cuyas ventanas se observa la imponente estructura de la Escuela de Medicina, a la que ambos asisten. Son los tiempos románticos de la prerrevolución y la ciudad de México es aún risueña y un tanto provinciana. Hacia el atardecer, cuando las campanas del templo de Santo Domingo llaman al rosario, nuestros jóvenes amigos acostumbran abandonar los libros y bajar al café de la plaza a dejar que su mente olvide por un rato los intrincados vericuetos de la anatomía y tome senderos más ligeros. Hablarán, por supuesto, de cosas importantes: su futuro, el amor, el arte y discuten corrientes filosóficas un poco fuera de moda. Sus enfoques son, sin embargo, diametralmente opuestos y revelan sin duda los rasgos típicos de su carácter.

Eugenio es más bien tímido, reservado, introvertido. Por las noches pasa largas horas en una especie de ensueño, con el pecho oprimido por una congoja que no acierta —ni quiere— explicar. Por supuesto, las mujeres son para él tan luminosas e inalcanzables como las estrellas.

Alberto, en cambio, es alegre, despreocupado, intuitivo y brillante. Tiene éxito en casi todo lo que emprende y, si fracasa, lo toma con alegre desenfado. Por las noches, que muy a menudo pasa acompañado de señoritas muy de carne y hueso, tan pronto pone la cabeza en la almohada se duerme profundamente, y ya a sus escasos veintidós años tiene cierta tendencia a roncar. Apenas se levanta, comienza a cantar a voz en cuello arias de Puccini o de la zarzuela de moda.

Eugenio, dicen, se parece a su mamá, una mujer dulce y tranquila, con el pelo rubio cenizo, peinado en un chongo alto, vestida generalmente de colores pálidos. Toca el piano al atardecer con expresión soñadora y se conmueve leyendo sonetos de los poetas románticos. Alberto también se parece a su mamá, una señora alegre, dicharachera, gordita por supuesto, siempre activa en el imperio oloroso de su enorme cocina. Habla a gritos y su risa estentórea sacude su pecho opulento. A escondidas, claro está, fuma puro.

¿En dónde está la diferencia entre nuestros dos personajes? Ciertamente no se advierte a primera vista en su físico. Los dos son más bien altos y delgados pero fuertes. Si se les hiciera un electrocardiograma, un análisis de sangre, un perfil hormonal o una tomografía del cerebro seguramente no se advertiría ninguna

diferencia significativa entre ellos. ¿En dónde está la causa de su actitud tan distinta ante el mundo? El parecido con sus respectivas madres ¿es producto de su educación o es que han heredado alguno de los rasgos de su personalidad? ¿Quiere esto decir que los rasgos de la personalidad se heredan? Si es así, sucede que son los **genes** los que al expresarse en forma de una proteína en alguna de nuestras células determinan nuestro carácter. Así que, ¿dónde se originan?, ¿qué son los rasgos de la personalidad?

En otros tiempos, y tal vez aun ahora, mucha gente ha pensado que el carácter es algo indefinible y que podría ser un atributo del espíritu (el cual, como todos sabemos, es lo menos definible). Y eso a pesar de que en el siglo v Hipócrates ya había relacionado la personalidad con la combinación de los cuatro humores orgánicos: bilis negra, bilis amarilla, sangre y linfa. Definió a los individuos como linfáticos, coléricos, sanguíneos y melancólicos, según la predominancia de uno u otro de estos fluidos corporales. En estos tiempos, sin embargo, la mejor manera de convencer a los escépticos de que el carácter radica esencialmente en el cerebro es la sencilla demostración experimental de que la administración de una sustancia química con una acción bien conocida en el cerebro puede convertir al tímido Eugenio en un intrépido Alberto. Esto no es ciencia ficción, es sólo ciencia; desafortunadamente, todavía incipiente, y en el momento actual puede ser tan peligrosa como la caja de Pandora. Trataremos de explicar esto en los capítulos siguientes.

## I. ¿CÓMO FUNCIONA EL CEREBRO?: PRINCIPIOS GENERALES

*El cerebro de la iguana, el de  
Kant y el del hombre común  
funcionan con los mismos  
principios básicos*

EL CEREBRO, como todo en el organismo animal, está formado por células, pero las del cerebro son excepcionales por su impresionante diversidad, por la complejidad de sus formas, por la intrincadísima red que comunica a unas células con otras. Algunas son modestamente estrelladas, otras recuerdan, por su forma, a los animales marinos, calamares y medusas, otras tienen bifurcaciones complejas, y otras más, en fin, exhiben increíbles penachos con ramificaciones que se extienden en áreas muchas veces mayores que el cuerpo de la célula (figura I.1). Las células del cerebro se llaman **neuronas**.<sup>1</sup> La estructura y la comunicación de las neuronas, en los albores de este siglo, fueron descritas magistralmente por el sabio español Santiago Ramón y Cajal —un gigante de la ciencia— quien encontró en el minucioso escudriñar

de las laminillas bajo el microscopio una característica fundamental de la comunicación entre las células nerviosas: casi nunca se tocan, están separadas por pequeñísimos espacios, cuyo significado y enorme importancia vendría a conocerse mucho tiempo después. A pesar de las diferencias en la forma de las neuronas, su estructura en los sitios en los que se comunican unas con otras es muy similar. La parte de la neurona que "habla" con otra neurona tiene siempre una estructura típica, y la región de la neurona que recibe ese contacto también tiene una forma característica. A esta zona de interacción de las neuronas se le llama **sinapsis** (del griego συναψις = unión, enlace), y su funcionamiento es esencial para explicar prácticamente todas las acciones del cerebro, desde las más sencillas como ordenar a los músculos que se contraigan y se relajen en forma coordinada para llevar a cabo un simple movimiento, hasta las más complicadas tareas intelectuales, pasando también por las funciones que originan, controlan y modulan las emociones.

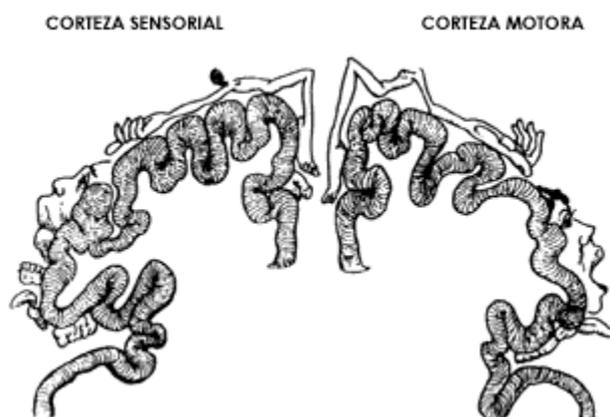


**Figura I.1 Variedad de formas de las neuronas.**

A través de esta comunicación las neuronas forman redes complicadísimas, que por supuesto estamos muy lejos de conocer por completo. Sabemos que algunos de estos circuitos están relacionados con el movimiento, otros con el sueño, y otros más con las emociones y la conducta. La identificación de estos circuitos puede lograrse con distintos métodos, pero uno relativamente simple consiste en estimular una neurona o un grupo de neuronas y luego tomar un registro en las neuronas que sospechamos se comunican con las primeras. Tanto la estimulación como el registro se llevan a cabo mediante los electrodos, los cuales son pequeñísimos tubos de vidrio que contienen soluciones que permiten el paso de la corriente eléctrica. A través del electrodo se hace pasar una corriente eléctrica muy pequeña, y si la neurona estimulada está en conexión con la que se está registrando, se advertirá una señal eléctrica. De esta forma pueden rastrearse los contactos funcionales entre las células nerviosas.

Los primeros circuitos funcionales identificados fueron los más sencillos, como aquellos que, partiendo de la corteza cerebral, terminan en distintos músculos del cuerpo. El procedimiento para su localización también fue muy rudimentario. Las observaciones pioneras en este campo se hicieron durante la guerra entre Prusia y Dinamarca, alrededor de 1864, cuando el médico alemán Theodor Fritsch se dio cuenta que al tocar algunas áreas descubiertas del cerebro de algunos heridos se producían movimientos musculares siempre en el mismo lugar. Terminada la guerra, al volver a la práctica médica en Berlín, él y un colega suyo, Eduardo Hitzig, comenzaron a diseñar experimentos para demostrar esta posibilidad. Como no contaban con instalaciones ni laboratorios equipados de ninguna naturaleza, hicieron sus experimentos en la casa del doctor Hitzig, utilizando perros a los cuales anestesiaban y estudiaban sobre la mesa de costura de la señora Hitzig, quien ciertamente debió ser una mujer muy tolerante.

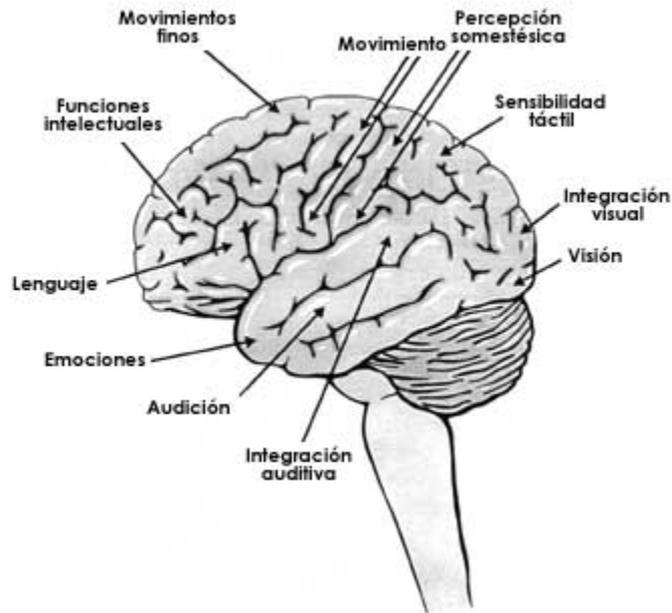
Estos experimentos demostraron la localización de las funciones motoras en la corteza del cerebro y la existencia de conexiones neuronales desde ésta hasta los músculos. Otros investigadores prosiguieron esta tarea con más detalle y, suponemos, con mejores condiciones para realizar su trabajo. Fue así como se pudo identificar, primero en perros, luego en primates y finalmente en el hombre, cuáles son las áreas de la corteza cerebral que se conectan con los distintos músculos del cuerpo, de la cara y de las extremidades. Lo mismo se hizo para la percepción sensorial. Se observó en estos experimentos que el movimiento y la sensibilidad de algunas regiones del cuerpo requieren un mayor número de neuronas en la corteza, por ejemplo, las manos y la lengua. Se elaboró así el famoso mapa del "homúnculo" (hombrecito), reproducido en la figura I.2.



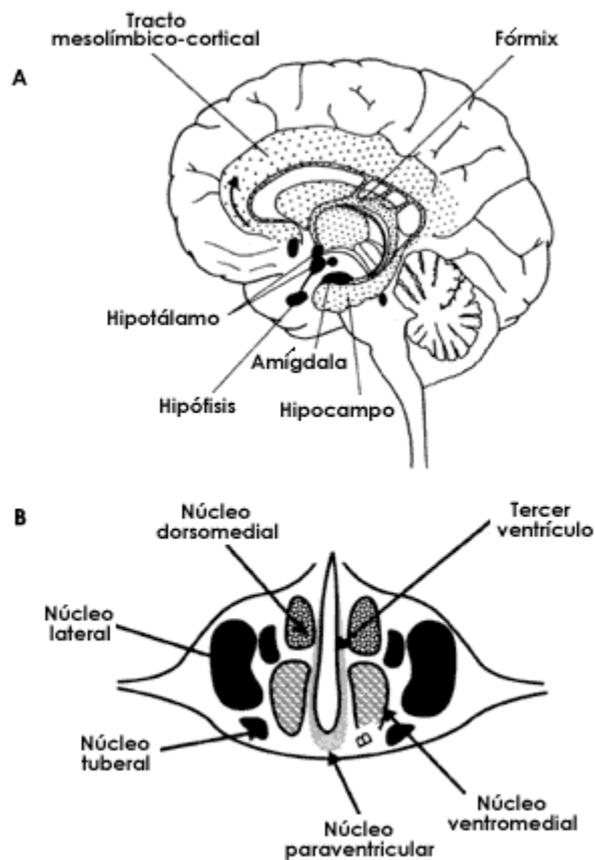
**Figura I.2. Mapa del homúnculo (hombrecito). Área en la que se ubican las neuronas en la corteza sensorial y en la corteza motora que tienen bajo su control las distintas regiones del cuerpo, la cabeza y las extremidades.**

Con estas bases, otros investigadores emprendieron la tarea de hacer un "mapa" de otras funciones localizadas principalmente en la corteza, y de esta forma se pudo determinar que existen áreas visuales (corteza visual), auditivas (corteza temporal) o para la

percepción táctil (figura I.3). Con técnicas más elaboradas se localizaron también áreas de la corteza relacionadas con funciones más complejas, como la actividad intelectual, y también con la conducta. Estas últimas, sin embargo, están localizadas sólo parcialmente en la corteza cerebral y se encuentran más bien en otras estructuras del cerebro situadas debajo de la corteza. En particular, el conjunto de estructuras que se conocen como **sistema límbico** (punteado en la figura I.4A) tienen gran importancia en el origen y el control de las emociones. Dentro de este gran circuito, una pequeña región, el **hipotálamo** (figura I.4A), está asociada a muchas conductas emocionales y a funciones como el hambre y la sed. En efecto, en experimentos hechos con ratas, se ha podido observar que destruyendo algunos núcleos del hipotálamo (figura I.4B) —los núcleos son grupos de neuronas— el animal deja de comer y puede incluso morir de hambre literalmente en medio de la más apetitosa comida. Con estos estudios y otros similares se concluyó que a través de este núcleo es que se siente la necesidad de comer. Al ser destruidas las células de este núcleo, el animal tiene la continua sensación de estar lleno, y por tanto es incapaz de comer. A esta región del hipotálamo se le conoce como el centro de la saciedad. (Estos experimentos nos indican que las ratas no conocen el pecado de la gula, tan frecuente en la especie humana, ya que a diferencia de muchos de nosotros, el animal al sentirse saciado deja de comer.) En una región cercana a este núcleo de la saciedad se encuentra su opuesto, es decir un grupo de neuronas que, al ser destruidas, hacen que el animal pierda la capacidad de sentirse saciado y siga comiendo, sin cesar, hasta que no puede prácticamente moverse por la cantidad de alimento que ha ingerido. Por supuesto, estos núcleos del hipotálamo responden a señales, como el nivel de glucosa en la sangre que lo induce a alimentarse y que se encuentran bajo otras influencias nerviosas, principalmente de la corteza, incluidas las del origen del pensamiento y la imaginación. Así, sobre todo en el humano, el impulso de comer se puede modificar ante la vista o aun ante la simple evocación de alimentos apetitosos.

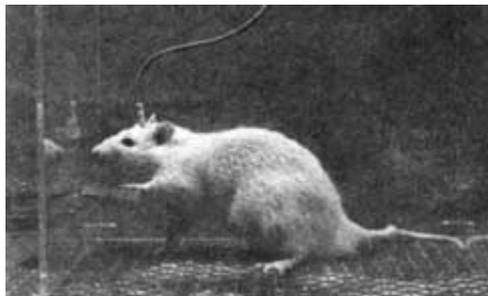


**Figura I.3. Áreas en la corteza cerebral donde se localizan las neuronas relacionadas con distintas funciones.**



**Figura I.4. A) localización del hipotálamo en el cerebro. El hipotálamo forma parte de un conjunto de estructuras cerebrales conocidas como sistema límbico (punteado) que participan de manera importante en la modulación de las emociones. B) en el hipotálamo se encuentra una serie de núcleos (grupos de neuronas) que tienen a su cargo funciones relacionadas con la generación, supresión y regulación.**

También en el hipotálamo y en otras áreas del sistema límbico se localizan núcleos celulares que al ser estimulados provocan respuestas de cólera y agresividad en los animales, sin el concurso de los agentes externos que normalmente los causan, por ejemplo, la presencia de un ratón en el caso del gato. Estos núcleos del hipotálamo están modulados por influencias de la corteza y de otros centros que son los que determinan la amplitud y el vigor de la respuesta hipotalámica. En esta misma estructura nerviosa se localizan núcleos cuya función es más compleja que la del simple alimentarse, atacar o reproducirse. Esta posibilidad se derivó de las observaciones llevadas a cabo por James Olds y sus estudiantes en la Universidad McGill, en Canadá, en los años cincuenta. Estos investigadores se hallaban interesados en el estudio del sueño y la vigilia, y el diseño experimental para su investigación incluía la estimulación por medio de un pequeño electrodo en otra región del mismo hipotálamo y que el animal debía autoadministrarse pisando una palanca si quería recibir alimento como recompensa (figura I.5). Por error, en una ocasión el electrodo de estimulación fue implantado un poco más abajo de la zona deseada y, para sorpresa de los investigadores, al cabo del primer autoestímulo en esta región con el recurso de pisar la palanquita, la rata ya no tenía mayor interés en la recompensa o en explorar los espacios, sino que volvía una y otra vez a oprimir la palanca, y con ello a aplicarse el estímulo en el lugar del hipotálamo en el que se encontraba el electrodo. Evidentemente, los fisiólogos se percataron de inmediato de la importancia de su descubrimiento, y olvidando su proyecto anterior acerca del sueño se dedicaron a afinar y desarrollar una investigación acerca de este fenómeno asociado a lo que denominaron el *núcleo del placer*.



**Figura I.5. Dispositivo experimental en el cual la rata puede autoadministrarse estímulos eléctricos o sustancias químicas apretando la palanca.**

No parece ilógico extrapolar al ser humano estas observaciones hechas en el gato o la rata. Los científicos saben que las diferencias entre la especie humana y los otros animales no son tan grandes, en lo que se refiere a su comportamiento biológico, y que la enorme diferencia que evidentemente existe entre el gato y un ciudadano común, por no hablar de las mentes privilegiadas como Kant o Einstein, radica no en una diferencia en los principios generales con los que opera el sistema nervioso, que son exactamente los mismos, sino en la extrema complejidad de las conexiones

interneuronales y tal vez en otros elementos que aún desconocemos. No hay que olvidar que el problema mente-cerebro, es decir, el de la localización celular de las funciones mentales superiores, no se ha resuelto, y es uno de los grandes retos de la neurobiología moderna.

Sin embargo, es posible imaginar, a la luz de estos sencillos experimentos, que la diferencia entre un individuo colérico y otro apacible puede ser que en el primero estos centros de la agresividad en el hipotálamo estén menos controlados por acciones inhibitorias de otras neuronas, o más activados por una preeminencia de neuronas excitadoras. El mismo razonamiento podría aplicarse a los centros hipotalámicos del hambre y la saciedad e imaginar que esa afición por la comida, que tenemos muchos de nosotros y que por supuesto y desafortunadamente se refleja en las redondeces de la figura, tenga una explicación, en parte, en el tipo de control que la corteza u otras estructuras ejercen sobre los núcleos del hipotálamo. No es tan descabellado suponer que la afirmación popular acerca del buen carácter de los gorditos tenga una base neurofisiológica a nivel del control de los núcleos del hipotálamo, relacionados con la regulación del apetito y con las distintas fases de la conducta agresiva.

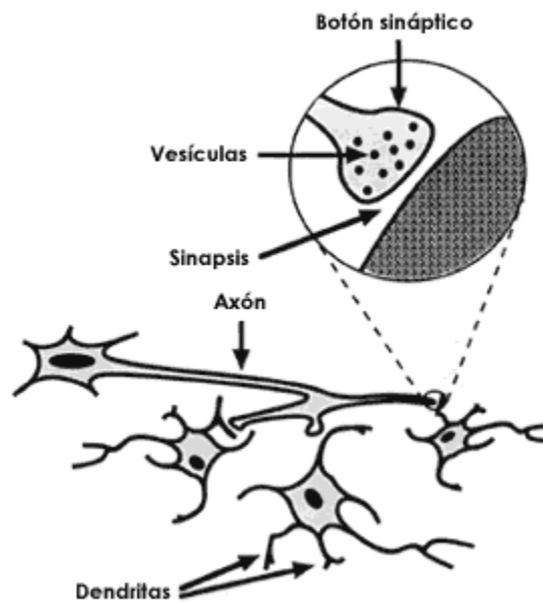
La extrapolación podría parecer bastante simplista, pero no deja de tener su contraparte experimental cuando sabemos que la administración de ciertas drogas, como las anfetaminas, que precisamente actúan aumentando la eficiencia de algunas conexiones neuronales del tipo de las que se encuentran en el hipotálamo, da como resultado una pérdida casi total del apetito, además de modificar espectacularmente muchos rasgos del carácter del individuo, como veremos en otros capítulos. El esquema de que lo que consideramos una actitud emocional tiene su asiento en el sistema nervioso, va cobrando así cierta lógica.

## LA CONVERSACIÓN ENTRE LAS NEURONAS

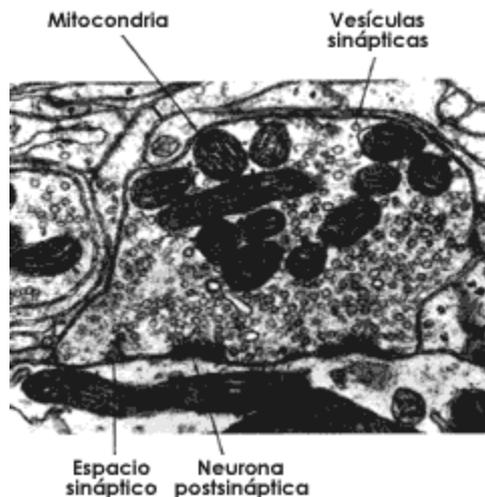
Si consideramos que la riqueza y la complejidad del pensamiento y del comportamiento humanos son, en buena medida, un reflejo de la comunicación que existe entre sus neuronas, se justifica que brevemente dediquemos nuestra atención a este tema.

Las neuronas tienen dos tipos de prolongaciones. Unas generalmente ramificadas, que confieren a estas células su aspecto estrellado o arborizado característico, y otras más largas y más sencillas, los axones, que son aquellas a través de las cuales las neuronas se comunican entre sí (figura I.6). La parte final del axón, que establece la comunicación con la neurona adyacente, se llama terminal sináptica o presinapsis, y se identifica en un gran número de sinapsis por la presencia muy característica de estructuras esféricas: las **vesículas sinápticas** (figura I.7) cuya función es clave para la comunicación interneuronal, como se verá más adelante. En la parte de la neurona que recibe esta comunicación, la neurona postsináptica, no se observan estructuras tan

características, pero sí se sabe que están presentes unas proteínas muy importantes, los receptores, encargados de recibir el mensaje que la neurona presináptica quiere comunicar. Esta descripción corresponde a las sinapsis llamadas químicas, porque, como se verá después, se comunican a través de un mensajero químico. Existen, aunque en menor número, otro tipo de sinapsis en las cuales la comunicación entre las dos neuronas es directa y no necesita de un puente químico. Éstas son las sinapsis eléctricas que llevan a cabo una comunicación rápida y sencilla entre las neuronas. Las sinapsis químicas, en cambio, aunque más lentas, tienen mayores posibilidades, como se explicará después.

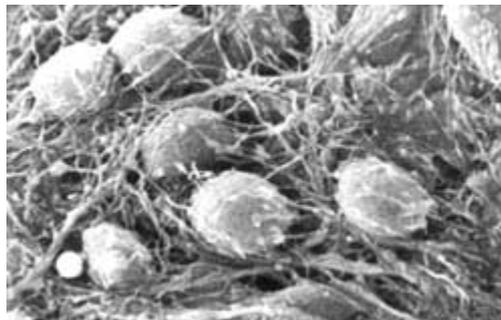


**Figura I.6** Una neurona típica está formada por el soma y dos tipos de prolongaciones: las *dendritas*, cortas y ramificadas y el *axón*, más largo. En el extremo del axón se establece la comunicación con otras neuronas a través de las terminaciones o botones sinápticos que contienen las vesículas sinápticas donde se almacenan los neurotransmisores.



**Figura I.7.** Estructura de la sinapsis en la que se observan el espacio sináptico, las vesículas sinápticas de la neurona presináptica y los engrosamientos típicos de la neurona postsináptica.

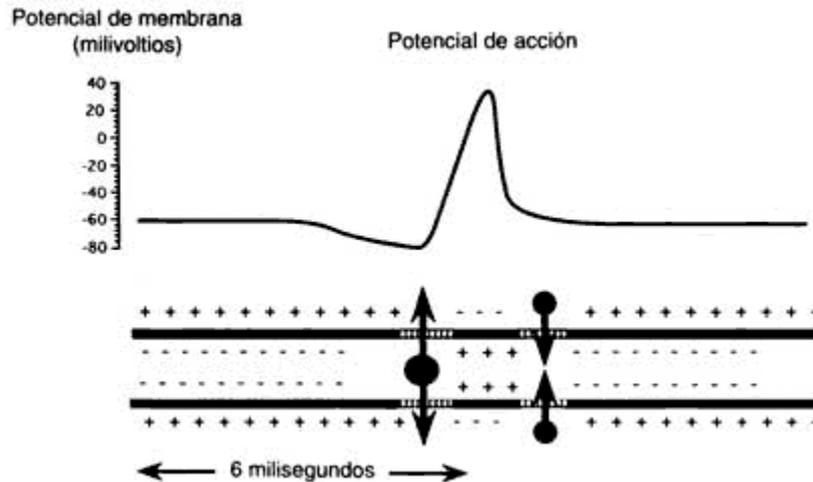
Las células del cerebro reciben decenas de estos mensajes de otras neuronas, la mayor parte de los cuales se transmiten a través de sinapsis de esta naturaleza. ¿Cómo se sabe que la neurona recibió un mensaje de otra neurona? Las neuronas manejan un lenguaje eléctrico, es decir, a base de cambios en las cargas eléctricas que llevan algunos elementos químicos, muy importantes para la función del cerebro que son los iones. Los más destacados son el sodio y el potasio, que tienen carga eléctrica positiva, y el cloro con carga eléctrica negativa. Estos iones son fundamentales para el sistema de comunicación de las neuronas. En el interior de las células nerviosas predomina el potasio y algunas proteínas también con carga eléctrica, mientras que afuera existe una alta concentración de sodio y cloro. Estas diferencias en la concentración de las moléculas cargadas dan como resultado una diferencia en la distribución de las cargas eléctricas y éste es el lenguaje que entienden las neuronas. Cuando la neurona está "callada", su interior es más negativo eléctricamente que el exterior, pero esta situación cambia abruptamente cuando la neurona se comunica con otras neuronas. En realidad, una neurona se comunica con muchísimas otras neuronas al mismo tiempo (figura I.8). Le puede llegar una cantidad enorme de mensajes que la neurona integra conjuntamente y, de acuerdo con la resultante de esta integración, tendrá una carga más negativa o más positiva que en el estado de reposo. Estos mensajes en realidad consisten en un cambio en la distribución de las cargas eléctricas adentro de la neurona porque su membrana se hizo más o menos permeable a los iones y el cambio de la permeabilidad de la membrana se debe a la acción de sustancias químicas, los **neurotransmisores**, que son los comunicadores de la relación entre las neuronas.



**Figura I.8. Imagen de microscopía electrónica en la que se observan los cuerpos de las neuronas, los axones y los botones sinápticos.**

¿Qué sucede entonces? Si la neurona tiene una carga más positiva se genera una onda de información eléctrica, el potencial de acción (figura I.9) la cual se propaga muy rápidamente en el interior de la célula, en todas direcciones y también a través del axón que, recordemos, tiene en su extremo la terminal por la que se comunicará con la siguiente neurona. Si el potencial de acción al final del axón llega a una sinapsis eléctrica, la corriente pasa directamente a la siguiente neurona, pero si se trata de una sinapsis química lo que sucede es que el cambio en la carga eléctrica abre unos poros por los cuales entra a la célula el ion

calcio, muy importante para el funcionamiento del sistema nervioso. Cuando aumenta la concentración de calcio en la terminación presináptica, la neurona lanza al exterior el neurotransmisor, que constituirá un puente químico entre las dos neuronas. Lo que sucede después merece un párrafo aparte.



**Figura I.9. El cambio en la permeabilidad de la membrana al sodio genera una onda eléctrica, el potencial de acción que se transmite por el axón hasta llegar a la terminación sináptica en la que induce la liberación del neurotransmisor.**

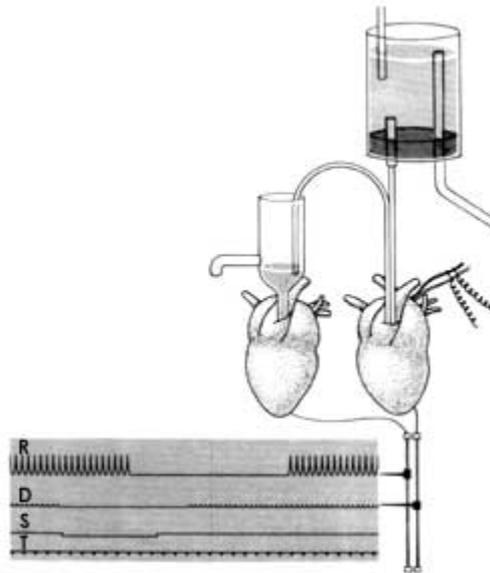
## LOS TRANSMISORES QUÍMICOS, INTERLOCUTORES DE LA COMUNICACIÓN NEURONAL

A principios de este siglo se iniciaron las investigaciones que poco a poco han ido esclareciendo el complicadísimo proceso de la comunicación entre las células nerviosas. El descubrimiento de que esta comunicación se lleva a cabo mediante sustancias químicas está asociado a una anécdota muy simpática, como hay muchas en la historia de los descubrimientos. El investigador alemán Otto Loewi, en los años treinta, estaba estudiando la forma como las células nerviosas transmiten su mensaje a las fibras musculares del corazón de la rana, y tenía la idea de que esta comunicación estaba mediada por una sustancia química que, liberada de los nervios, o sea, de la sinapsis del final del axón, transmitiría una señal a las fibras musculares del corazón, del mismo modo que una neurona se comunica con otra. El mismo cuenta que una noche, cuando estaba medio dormido, se le ocurrió una forma muy simple para probar su hipótesis. Vio con claridad meridiana las posibilidades de demostrar sus ideas gracias a un diseño experimental muy sencillo (que luego describiremos) y rápidamente tomando un papel y un lápiz esbozó los lineamientos del experimento. Feliz con su ocurrencia se durmió profundamente. Al día siguiente, en la austera atmósfera del laboratorio, releó las líneas garrapateadas la noche anterior, y analizando críticamente el experimento, desechó la idea de llevarlo a cabo, considerándolo demasiado elemental. Algunas semanas después, de nuevo en la semiinconsciencia del sueño, volvió a ver con claridad las potencialidades del experimento que había

concebido. Esta vez no esperó a la mañana siguiente. En ese mismo momento se vistió, fue al laboratorio, tomó sus ranas y realizó el experimento que dio inicio a toda la moderna bioquímica del cerebro.

### ¿EN QUÉ CONSISTIÓ ESTE EXPERIMENTO?

Todo aquel que haya pasado por la escuela secundaria sabe que el corazón de los animales, y el de las ranas en particular; durante un tiempo sigue latiendo después de haberse extraído, si se coloca en una solución que contenga los elementos básicos del plasma sanguíneo. Una técnica un poco más complicada es la extracción del corazón junto con los nervios que modulan el latido cardiaco. Un nervio no es otra cosa que un haz de axones de un conjunto de neuronas. Como describimos en el párrafo anterior; a través de los axones se envía el mensaje a la siguiente neurona o a una fibra muscular. Si se estimula el nervio, por ejemplo, con un choque eléctrico, el latido del corazón disminuye su fuerza y su frecuencia y esto puede registrarse mediante un sencillo equipo de laboratorio. En el experimento a que nos referimos, que se ilustra en la figura I.10, se extrajo un corazón de la rana, con su nervio respectivo, y se lo colocó en un mismo recipiente con otro corazón de rana pero sin que existiera entre ellos ningún contacto. La hipótesis del doctor Loewi era que la comunicación entre la neurona a través de su axón y la fibra muscular se llevaba a cabo a consecuencia de la liberación de una sustancia química. Por tanto, si esto fuera así, la estimulación del nervio del corazón número uno produciría no sólo una disminución en la fuerza contráctil de este corazón, sino que al difundirse la sustancia química hipotética a través del líquido en el que estaban bañados los dos corazones produciría una atenuación en la contracción similar en el corazón número dos, al cual no se había estimulado. Podemos imaginar la emoción del doctor Loewi cuando la plumilla del aparato que registraba las señales del corazón número dos comenzó a disminuir su ritmo hasta casi cesar las contracciones del corazón, y demostrando así su hipótesis. El análisis y la identificación de la sustancia química que constituía el puente de comunicación entre el nervio y el músculo no fueron muy complicados, y así se descubrió el primer neurotransmisor químico, al que se llamó *acetilcolina*.

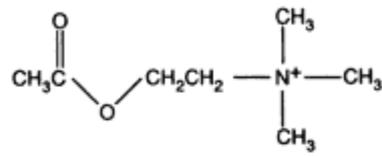


**Figura I.10. Dispositivo experimental utilizado por Otto Loewi para demostrar la existencia de un neurotransmisor, en este caso la acetilcolina que reduce la contracción cardíaca.**

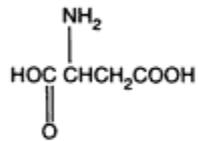
### ¿CÓMO SON LOS TRANSMISORES QUÍMICOS?

Son generalmente sustancias sencillas, cuyas fórmulas químicas se representan en las figuras I.11A y I.11B. Considerando el número enorme de contactos que se establecen entre las neuronas, es sorprendente el número tan pequeño de moléculas que la naturaleza ha diseñado para transmitir los cientos de miles de mensajes entre las neuronas. Algunos de estos neurotransmisores participan sobre todo en las funciones motoras, como la acetilcolina, que es el transmisor de las órdenes que las neuronas dan a los músculos voluntarios, pero en muchos casos un solo neurotransmisor puede intervenir en la comunicación de neuronas que controlan funciones muy distintas. Por ejemplo, la propia acetilcolina participa también en los procesos de la memoria; la **dopamina**, como veremos más adelante, parece ser crucial en la génesis de trastornos mentales muy severos como la esquizofrenia, pero también está involucrada en el movimiento y, su deficiencia es la causa de las alteraciones motoras que se observan en los enfermos de Parkinson.

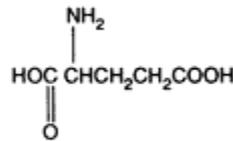
ACETILCOLINA



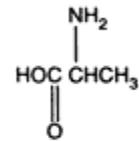
AMINOÁCIDOS



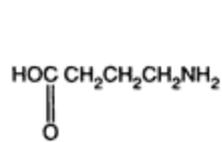
Ácido aspártico



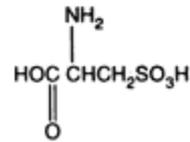
Ácido glutámico



Glicina

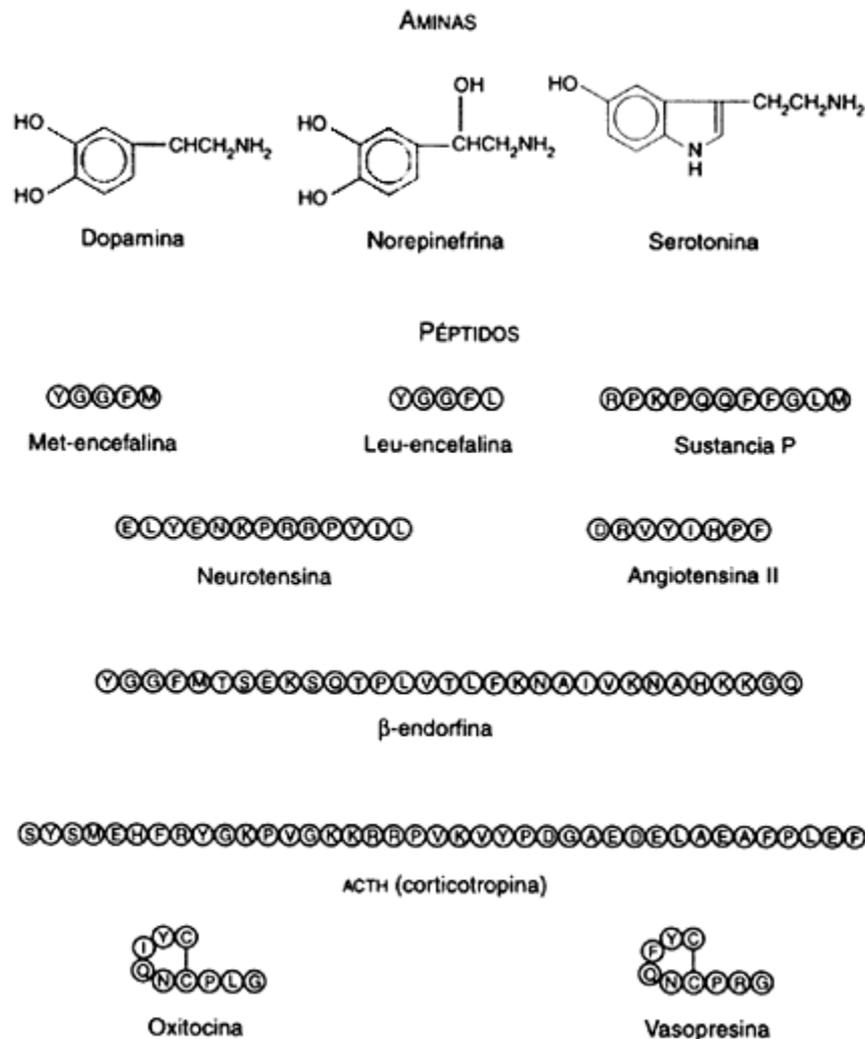


GABA



Ácido cisteico

Figura I.11.A. Estructura química de los principales neurotransmisores.



**Figura I.11.B.**

Los neurotransmisores pueden clasificarse, desde el punto de vista de su estructura, en tres grandes grupos: los aminoácidos, las aminas y los péptidos. Todos ellos parecen intervenir en el origen y control de las emociones, aunque de algunos de ellos sabemos más que de otros.

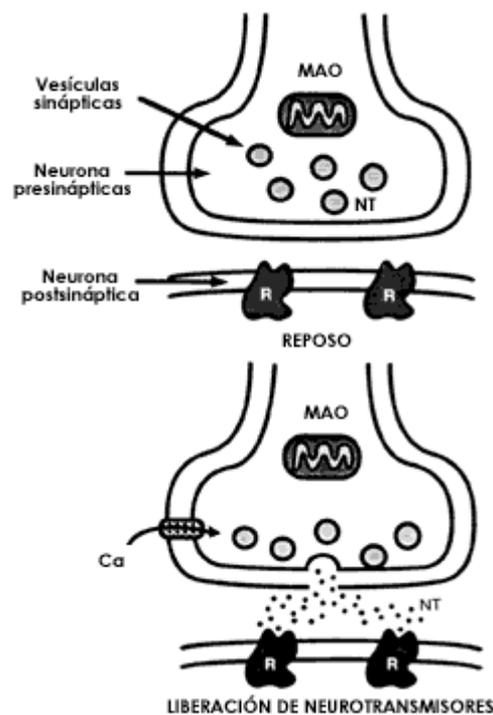
### LA CONVERSACIÓN ENTRE LAS NEURONAS: TRANSMISIÓN SINÁPTICA

En párrafos anteriores describimos cómo una neurona, después de integrar todos los mensajes que recibe, puede transmitir su propio mensaje a la célula con la que se comunica. Este mensaje es llevado por el neurotransmisor químico, también llamado mensajero químico, el cual finalmente conducirá a un cambio en la permeabilidad de la membrana de la neurona a la cual fue enviado, con lo que el mensaje se habrá transmitido. Si se trata de un transmisor inhibitorio; el cambio en la permeabilidad de la membrana hará el interior de la célula más negativo eléctricamente, dificultando de esta forma la excitación de la neurona. Si, por el

contrario, se trata de un transmisor excitador, el cambio de la permeabilidad de la membrana será de naturaleza tal que haga menos negativo el interior de la célula, facilitando así la generación del impulso nervioso. Todas estas etapas son de profundo interés para el tema de este libro, ya que una alteración en cualquiera de estos pasos de comunicación puede dar como resultado profundos cambios en el comportamiento. Vale la pena, pues, dedicar cierto espacio a describirlos en forma sencilla.

### ¿CÓMO SE LIBERA EL NEUROTRANSMISOR?

Al llegar el impulso nervioso a la sinapsis, el cambio en la carga eléctrica abre canales por los cuales pasa el calcio. Este ion existe en concentraciones pequeñísimas en el interior de la célula cuando ésta se encuentra en reposo, pero al abrirse estos canales entra al extremo del axón, que es un elemento clave para la liberación del neurotransmisor. A pesar de que este hecho se conoce desde los trabajos clásicos que un compatriota nuestro, Ricardo Miledi, hiciera en colaboración con Bernard Katz, a fines de los años sesenta en Inglaterra, los detalles del proceso todavía no están aclarados por completo. Sea cual fuere el mecanismo, el resultado es que los neurotransmisores son expulsados de la neurona presináptica para llevar el mensaje a la postsináptica. Los neurotransmisores se almacenan en las estructuras características de la presinapsis, las vesículas sinápticas, y permanecen ahí secuestrados hasta que el calcio los hace salir en camino hacia la neurona a la que han de transmitir el mensaje (figura 1.12).

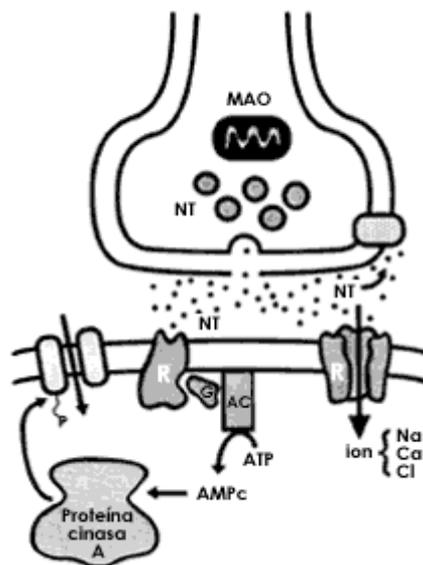


**Figura I.12. Esquema de la estructura de las sinapsis mostrando la terminación de la neurona presináptica con las vesículas donde se almacenan los neurotransmisores y la neurona postsináptica en la que se encuentran los receptores. En el esquema superior se muestra la sinapsis**

en reposo. En el inferior se ilustra el proceso de liberación del transmisor de las vesículas, subsecuente a la apertura de los canales de calcio.

## LAS MOLÉCULAS QUE RECIBEN EL MENSAJE: LOS RECEPTORES

Una vez que los neurotransmisores han salido de la presinapsis, cruzan el espacio sináptico, y ya en la membrana de la neurona postsináptica interactúan con una proteína, el receptor; que se halla inserto en la membrana y que los reconoce, casi como una cerradura reconoce una sola llave. Este contacto del receptor con el transmisor origina el mensaje que reconocen las neuronas, es decir; un cambio en la permeabilidad celular a un determinado ion y el cambio consecuente en la distribución de las cargas eléctricas. En algunos casos, el receptor es el propio canal a través del cual entran los iones, por ejemplo, el sodio. Normalmente el canal está cerrado, pero se abre al entrar en contacto con el transmisor (figura I.13). Aquí podría hablarse de una conversación directa. En otros casos, la interacción transmisor-receptor desencadena una serie compleja de reacciones químicas que culminan con la apertura de muchos canales iónicos, llevando al resultado final que es el cambio en la permeabilidad de las neuronas, es decir; el mensaje que la neurona quería transmitir (figura I.13).



**Figura I.13.** Los receptores postsinápticos son de dos tipos. En uno de ellos el propio receptor es el canal por donde se mueven los iones que cambiarán el estado eléctrico de las neuronas. El receptor-canal se activa al interactuar con el neurotransmisor. En el otro tipo el receptor, al unirse al neurotransmisor, desencadena una serie de reacciones metabólicas mediadas por sistemas de segundos mensajeros como las proteínas G y el AMPc que conducen finalmente a la activación de un canal iónico.

Los **receptores postsinápticos** desempeñan un papel clave en la fisiología de la conducta, como veremos después. En un principio se pensaba que cada neurotransmisor se comunicaba con un solo tipo de molécula receptora y así se hablaba del receptor del GABA, de la dopamina, de la **serotonina**, etc. Poco a poco se ha ido

descubriendo que los receptores de un mismo neurotransmisor no son siempre iguales, sino que existen familias de receptores que, si bien interactúan con el mismo neurotransmisor; tienen diferencias tales en su estructura que obligan a pensar que son moléculas distintas. Como se han identificado estas diferencias es por la manera en que estos receptores reaccionan con distintas sustancias creadas en los laboratorios de investigación. Así se ha encontrado, por ejemplo, que existen al menos cinco subtipos del receptor de la dopamina, cuatro subtipos del receptor de la serotonina, y muchos más que están por descubrirse. Esta variedad de subtipos de receptores es muy importante ya que tal vez sea el mecanismo que permita que, manejando un solo neurotransmisor; puedan ejercerse acciones diferentes en las distintas células. Además, esta circunstancia hace posible que en los laboratorios puedan sintetizarse distintos fármacos para los diferentes subtipos de receptores, permitiendo así una manipulación más eficiente y selectiva de las funciones a cargo de un determinado neurotransmisor.

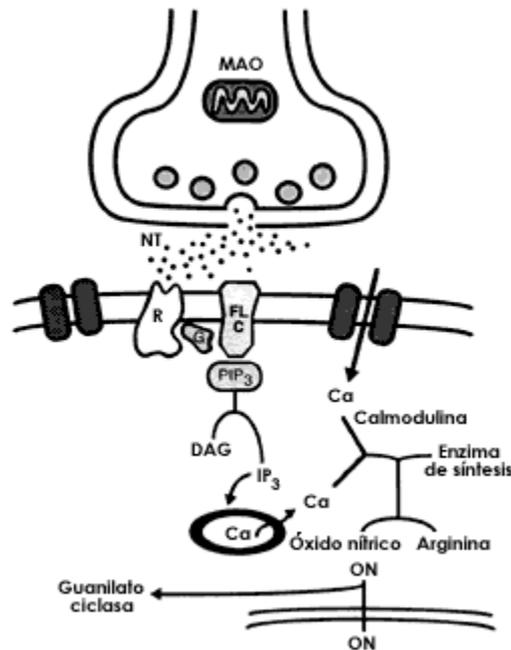
Una vez que el mensaje ha sido transmitido, el neurotransmisor; ya terminada su función, debe dejar de interactuar con el receptor y desaparecer del espacio sináptico para que pueda iniciarse una nueva comunicación, si es necesario. Existen dos tipos de acciones que permiten que esto suceda: en algunos casos, el neurotransmisor es destruido, en los más, es transportado de nuevo a las neuronas. Estos mecanismos de inactivación de los mensajeros químicos pueden estar modificados en muchas de las alteraciones de la conducta, como se verá después, y son también el sitio de acción de muchas drogas.

#### AMPLIFICANDO LA CONVERSACIÓN: LOS SEGUNDOS Y TERCEROS MENSAJEROS

Como se describió en el párrafo anterior; a veces los receptores son, en sí mismos, canales a través de los cuales pasan los iones, lo que equivale a decir que cada receptor abre una sola puerta a los iones que representarán el mensaje de la neurona presináptica. Es ésta una comunicación rapidísima que dura sólo milésimas de segundo. Otras veces, lo que hacen los receptores una vez activados por su interacción con el transmisor (es decir; cuando la llave abrió la cerradura) es desencadenar una serie de reacciones químicas, ilustradas en la figura I.14, mediadas por lo que se llaman segundos mensajeros (los primeros son los neurotransmisores) que llevan al resultado final que, en vez de abrir una sola puerta para la entrada de los iones, abren muchísimas al mismo tiempo. Aunque más lenta, dura algunos segundos, esta comunicación a través de los segundos mensajeros es finalmente, mucho más eficiente.

Los segundos mensajeros son moléculas pequeñas como los nucleótidos cíclicos (el AMP cíclico y el GMP cíclico), el calcio, algunos fosfoinosítidos, así como el ácido araquidónico y sus derivados

(figura I.14). La comunicación entre los receptores y los segundos mensajeros la hacen moléculas más grandes, las llamadas proteínas G, las cuales a su vez regulan la actividad de las proteínas efectoras, como las adenilciclasas, las fosfolipasas A<sub>2</sub> y C y las fosfodiesterasas (figura I.14) El óxido nítrico es una molécula cuya función como segundo mensajero se ha descubierto recientemente. Este compuesto muy pequeño se forma en algunas neuronas, a partir del aminoácido arginina, se difunde libremente en el tejido nervioso y tiene la capacidad de incrementar la formación del  $GMP$  cíclico, un importante segundo mensajero (figura I.14).



**Figura I.14. Esquema de los sistemas de segundos mensajeros que tienen a su cargo la amplificación de la conversación entre las neuronas.**

A través de los segundos mensajeros, como se mencionó antes, a partir de una sola interacción transmisor-receptor conducen a la apertura de muchos canales para la entrada de iones, es decir; de muchos mensajes eléctricos, para la neurona, con lo que la conversación entre las neuronas se ve enormemente amplificada. Es necesario hacer notar que es un proceso muy complejo, en el que los distintos eslabones deben funcionar de manera acoplada y muy precisa para llegar sin tropiezos al resultado final.

Algunos de los segundos mensajeros, como el  $AMP$  cíclico, el calcio y el diacilglicerol que, como se mencionó, se forman como consecuencia de la interacción del neurotransmisor con el receptor; pueden llegar a actuar hasta a un nivel genético, acelerando la transcripción de los genes de las neuronas. La interacción entre los segundos mensajeros y los genes ocurre a través de los llamados *factores de transcripción* que incluyen entre los más comunes el  $CREB$  (por su nombre en inglés **c**yclic  $AMP$  **r**esponse **e**lement-**b**inding protein), que funciona en asociación con el  $AMP$  cíclico y los llamados *fos* y *jun*. Estos elementos y sus acciones sobre los genes

constituyen una forma de respuesta de las neuronas a más largo plazo, que pueden modificar, por ejemplo, las enzimas que forman los neurotransmisores para incrementar su concentración o bien, como en el caso de *fos* y *jun*, que llevan a la expresión inmediata de genes después de la estimulación nerviosa, podrían participar en fenómenos de más corta duración. El estudio de este grupo de terceros mensajeros es relativamente reciente y está en plena expansión.

## INTERFERENCIAS EN LA COMUNICACIÓN NEURONAL

La comunicación entre las neuronas consta, como se ha visto, de numerosas etapas, y en cada una de ellas puede darse una interrupción por diversas causas. Muchos venenos animales como los de las serpientes, arañas y escorpiones, producen daño y a veces la muerte, porque precisamente interrumpen la comunicación entre las neuronas.

El proceso de salida del neurotransmisor se puede alterar, por ejemplo, con sustancias que cierran la entrada de los canales de calcio, interceptando así la señal para liberar el neurotransmisor. Algunas sustancias de este tipo son útiles en el tratamiento de los desarreglos de la presión arterial, modificando la salida del neurotransmisor que comunica los nervios con los músculos de los vasos sanguíneos. Otra forma de modificar el proceso de liberación del neurotransmisor es impedir su entrada a las vesículas sinápticas. Cuando esto ocurre, el transmisor que se va acumulando en la terminal presináptica inunda la sinapsis y altera, en consecuencia, el proceso de comunicación normal entre las neuronas. Algunas toxinas, como el veneno de la viuda negra, incrementan en forma extraordinaria e indiscriminada la salida de los neurotransmisores de las vesículas, con lo que alteran los mecanismos normales de comunicación, en particular la de las neuronas con los músculos, y las personas afectadas mueren generalmente de parálisis respiratoria. La muerte por **botulismo** ocasionada por la acción de una de las más potentes toxinas que producen las bacterias que se desarrollan en alimentos contaminados, se debe a que la toxina impide la liberación de los neurotransmisores. Como se verá en su oportunidad, muchas de las drogas que alteran la conducta humana ejercen sus efectos precisamente en esta parte del proceso de comunicación interneuronal.

Los inhibidores de los transportadores que, como vimos, tienen la importante función de terminar la acción de los neurotransmisores, se están usando actualmente para evitar el daño producido por los accidentes vasculares cerebrales y en algunos casos de epilepsia. Algunas de las drogas psicoactivas, como la cocaína y las anfetaminas, actúan en parte a través de una modificación en la eficiencia del transportador de algunos neurotransmisores, como se verá en el capítulo correspondiente.

Los receptores, es decir las proteínas con las que interactúan los neurotransmisores, también pueden ser afectados por sustancias, algunas naturales, otras sintetizadas en el laboratorio, que son capaces de unirse a ellos como si fueran los propios neurotransmisores, pero que no actúan como tales y, dependiendo de cuál sea su efecto sobre el receptor y cuál el neurotransmisor afectado, tendrán consecuencias importantes en la comunicación interneuronal.

La mordedura de una cobra causa un cuadro bien identificado. El individuo tiene abundante salivación, dificultad para respirar; y puede morir de un paro respiratorio. Ahora sabemos qué sucede a nivel molecular con el veneno de la cobra. Este contiene una serie de compuestos que por un lado destruyen las membranas de las células haciendo que el veneno penetre más rápido, pero el principio activo más potente, que finalmente es el causante de la muerte, es una sustancia que se conoce como bungarotoxina y cuya acción está perfectamente identificada. La bungarotoxina se combina con el receptor de la acetilcolina que, como mencionamos antes, es el neurotransmisor que comunica las neuronas con los músculos. La bungarotoxina se une a este receptor muy rápidamente y es capaz de desplazar de la unión con el receptor a la propia acetilcolina. Pero a diferencia de la unión con su transmisor, que es transitoria, la bungarotoxina se une en forma permanente, de modo que impide la comunicación de los nervios con el músculo, precisamente a nivel de la sinapsis. Éste es un ejemplo muy claro de lo que se llama un **antagonista**, es decir; un compuesto suficientemente parecido a un neurotransmisor como para ocupar su lugar en el receptor; pero que, por una parte, no lleva a cabo la función del transmisor que, como ya sabemos, es la de cambiar la permeabilidad de la membrana y, por otra, no permite que el verdadero neurotransmisor ocupe su lugar en el receptor. En estas condiciones, la comunicación entre las neuronas queda interrumpida y las consecuencias pueden ser fatales. La bungarotoxina es, por lo tanto, un antagonista del receptor a la acetilcolina.

Otro ejemplo de esta acción de los antagonistas es el curare. Conocido desde tiempo inmemorial por los indígenas del Amazonas, este veneno se extrae de las raíces de una planta. Al ser introducido al organismo mediante la punta de una flecha, se transporta a través de la circulación hasta las sinapsis neuromusculares y ahí, provoca el mismo efecto que el veneno de la cobra, es decir; antagoniza a los receptores de la acetilcolina, con lo cual se impide la interacción normal de este transmisor con su receptor y se interrumpe la comunicación nervio-músculo. El resultado es la muerte por paro respiratorio. Es por ello que las flechas envenenadas con curare son mortales a pesar de que no lesionen ninguna víscera vital.

Los antagonistas de los receptores actúan de esa forma en muchas ocasiones porque en su estructura química tienen una parte de su

molécula suficientemente parecida a la del neurotransmisor natural, lo que les permite acomodarse en el sitio activo del receptor; o sea, la parte de la proteína con la que se asocia el transmisor. Pero la similitud llega hasta allí. El receptor no responde a la interacción con esta molécula "impostora" y, por supuesto, no tienen lugar las reacciones que normalmente ocurren con el transmisor natural. Es como si en una cerradura se hubiera introducido, tal vez con un poco de esfuerzo, una llave falsa para abrir la puerta que, en el caso de la sinapsis que emplea la acetilcolina como neurotransmisor; es un canal de sodio. Peor aún, en muchos casos, como en el del veneno de la cobra, la falsa llave se queda atorada en la cerradura y la deja inutilizada, a veces durante tanto tiempo que la muerte sobreviene antes de que la unión se rompa.

Los **agonistas** son moléculas que, en muchos casos por la similitud que tienen con la estructura del neurotransmisor; también pueden ocupar el sitio activo del receptor —la cerradura— pero, a diferencia de los antagonistas, los agonistas funcionan aún mejor que los verdaderos neurotransmisores, lo cual puede ser bueno, pero también muy peligroso. Esto es cierto particularmente en el caso de que los neurotransmisores sean las **catecolaminas**, mismas que, como veremos, han tenido un papel clave en la asociación de la neuroquímica con las emociones.

## II. ANSIEDAD, ANGUSTIA, LOS MALES DE NUESTRO TIEMPO, SE GESTAN EN EL CEREBRO

*Beber y fumar: formas  
sencillas (aunque peligrosas)  
de contrarrestar la ansiedad  
natural*

ES UNA ESCENA TÍPICA de viernes en la noche. Después de una semana de estar sometidos a las tensiones del trabajo, las dificultades con los colegas, el conjunto de estímulos agresivos de las grandes ciudades, las fricciones mayores o menores en la relación familiar y todo lo demás que se quiera agregar a este, por cierto, no muy agradable cuadro, llegamos con más o menos dificultades a una reunión con amigos. Aceptamos encantados un vaso de vino o una copa de una bebida más fuerte. Casi después del primer trago tenemos una sensación clarísima de relajamiento, de distensión. Es decir; lo opuesto a la tensión. El efecto es todavía mejor si, además, fumamos un cigarro. Hemos contrarrestado así, en un momento, toda la carga de ansiedad acumulada en la semana. A pesar de que aún ahora estamos muy lejos de conocer los mecanismos por los cuales el alcohol ejerce sus múltiples efectos, es claro que representa una de las formas más comunes de disminuir las tensiones. El alcohol tiene otros efectos también vinculados con la conducta, de los que hablaremos más adelante,

pero en relación con su efecto **ansiolítico** —es decir, el efecto que destruye o contrarresta la ansiedad—el mensaje es que si una sustancia química como el alcohol aminora la ansiedad, es que ésta puede manipularse a nivel bioquímico. Como conclusión inmediata, debemos considerar que su origen está en una función orgánica que puede ser influida a nivel molecular.

La investigación en farmacología ha proporcionado pruebas muy claras de esta aseveración. Existe una serie de compuestos que funcionan muy adecuadamente en la mayoría de los casos como eficaces ansiolíticos. Y lo que es mejor; sabemos cómo y dónde actúan, con lo cual tenemos una herramienta no sólo para mejorar nuestra calidad de vida, sino para conocer los mecanismos responsables del control de nuestras emociones.

#### LA ANSIEDAD NATURAL Y LA ANSIEDAD PATOLÓGICA

La ansiedad es una condición natural. A nivel biológico, considerada como un estado de superalerta, es un elemento clave para la supervivencia del individuo. En la vida cotidiana puede ser un factor importante en el éxito o fracaso, en la felicidad o infelicidad de los individuos. Hay muchas situaciones de ansiedad que, unos más y otros menos, todos hemos experimentado en alguna ocasión. La ansiedad, con todas sus características orgánicas (temblor ligero, palpitaciones, manos frías, sudoración) se manifiesta en el joven tímido en el momento en que por fin se decide a invitar a salir a su vecina de al lado; la misma reacción ocurre en el estudiante graduado que presenta por primera vez su trabajo en un congreso internacional, en el empleado recién contratado ante los cuestionamientos de su jefe, el actor novel el día de la primera representación, y así, casi cada uno de nosotros podemos dar uno o varios ejemplos de situaciones similares ante las que hemos experimentado, con mayor o menor intensidad, este fenómeno de ansiedad. Son reacciones naturales ante circunstancias que en cierto modo ameritan la existencia de una reacción de esta naturaleza. Estas reacciones naturales van a desaparecer; sin embargo, en el joven enamorado al cabo de un año de noviazgo con la vecinita, en el actor al cabo de cientos de representaciones, en el estudiante graduado ya convertido en exitoso investigador.

Pero, como también todos hemos observado, existen enormes diferencias individuales en relación con estas manifestaciones naturales de ansiedad. Es claro que hay jóvenes "don-juanés" para quienes la interacción con el sexo opuesto no es nunca un motivo de preocupación; hay también profesores o investigadores para quienes el enfrentarse a una audiencia no representó jamás un problema; hay individuos que dominan las situaciones nuevas o difíciles con aplomo y seguridad, para quienes la ansiedad no es una desventaja. Y entre estos dos extremos existe toda la gama imaginable de reacciones intermedias.

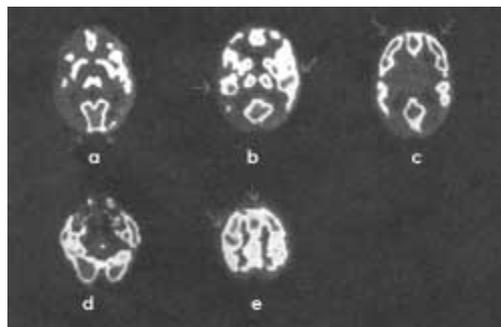
Estamos aquí ante el problema de definir un rasgo del carácter de los individuos. Pero se trata de un rasgo de carácter que se puede

manipular químicamente. Tomemos un *Valium*® —o equivalente— y la sensación de angustia o de ansiedad cambiará. Así que, el carácter, en cuanto a ansiedad se refiere, se encuentra en algún o algunos lugares (neuronas, moléculas) que pueden estar directa o indirectamente bajo la influencia del *Valium*®. Y siguiendo con esta misma línea de reflexión, podríamos imaginar que la diferencia entre el jovencito tímido al que le sudan las manos y el que es naturalmente un don-juán, radica en buena parte en cómo funcionan esas estructuras, esas neuronas y esas moléculas cuya función se modifica por el fármaco. Evidentemente, esta posición puede ser considerada simplista o reduccionista en extremo. Pero la lógica de la argumentación sustentada por la prueba experimental es irrefutable.

La ansiedad también puede llegar a ser una respuesta patológica. A este nivel puede definirse como una actitud de preocupación exagerada o sin fundamento ante circunstancias que podrían calificarse como normales. Este estado de ansiedad patológica se caracteriza también por su duración prolongada, sin relación alguna con factores externos. O bien, un cuadro de ansiedad puede caracterizarse por un temor exagerado, que puede llegar a ser hasta una reacción de pánico ante peligros inexistentes. En estos casos también, afortunadamente, el empleo de fármacos diseñados en el laboratorio puede contrarrestar eficazmente estos estados extremos de ansiedad.

#### LA ANSIEDAD SE PUEDE MANIPULAR POR MEDIO DE ALGUNOS DE LOS RECEPTORES DE LAS NEURONAS

En apoyo a la tesis de que las manifestaciones del carácter asociadas con cuadros de ansiedad se generan en sitios discretos en el cerebro, que hemos definido como núcleos y circuitos neuronales, están los resultados que mostramos a continuación, empleando una técnica desarrollada recientemente que permite observar la actividad de regiones discretas del cerebro en el individuo consciente, en respuesta a estímulos de diversos tipos. En la figura II.1 se muestran ejemplos de lo que puede observarse mediante este procedimiento conocido como **tomografía de emisión de positrones**.<sup>2</sup> Las zonas claras indican las regiones del cerebro que se activan en respuesta a los estímulos que se indican.



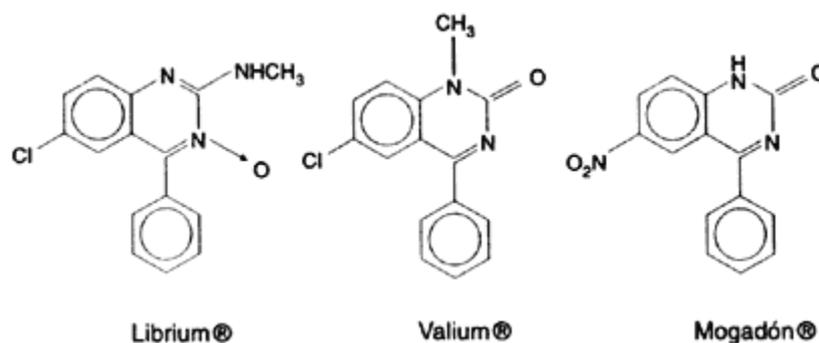
**Figura II.1. Tomografía de emisión de positrones que muestra la activación de distintas zonas del cerebro en respuesta a diferentes**

**estímulos: a. visión, b. audición, c. razonamiento, d. memoria, e. movimiento.**

Utilizando esta técnica se ha podido demostrar que las reacciones patológicas de ansiedad y las manifestaciones que podrían considerarse normales tienen su asiento anatómico en un área definida del cerebro. Mediante el empleo de estas técnicas se ha visto que durante un ataque de pánico se activa notablemente una región específica del cerebro, que es la misma que se activa también, en forma moderada, durante episodios normales de ansiedad.

Afortunadamente, como se mencionó algunas líneas arriba, se cuenta actualmente con medicamentos muy eficaces para contrarrestar los cuadros de ansiedad —y por supuesto más inocuos que el alcohol o el cigarro—. Como ha sido frecuente en el desarrollo de la medicina, en el caso de los medicamentos con efectos ansiolíticos, primero se demostraron los efectos de los fármacos y luego se entendió cómo actúan. Los ansiolíticos más eficaces son compuestos conocidos como **benzodiazepinas**. Estas sustancias fueron empleadas inicialmente en el manejo de animales peligrosos —leones y tigres— y el excelente resultado que se obtuvo al moderar el comportamiento de ansiedad de estos animales ante la proximidad del hombre hizo pensar en su posible aplicación clínica en humanos.

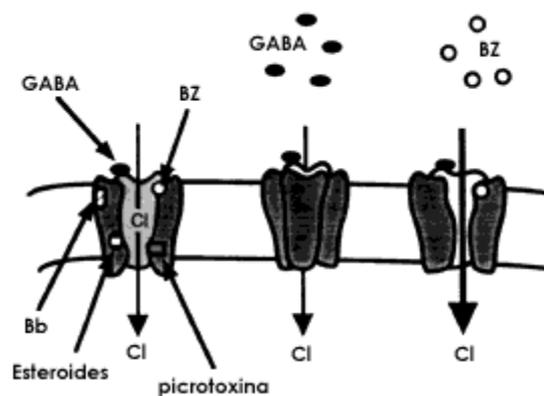
Las benzodiazepinas son los medicamentos que más se prescriben en estos tiempos, en concordancia con la intensa carga de tensiones del mundo actual; sus nombres comerciales seguramente son familiares al lector: *Librium*® (clordiazepóxido), *Valium*® (diazepam), *Mogadón*® (nitrazepam) (figura II.2). Además de su efecto ansiolítico, las benzodiazepinas son utilizadas también como auxiliares en el control del sueño y contribuyen en esta forma, aunque indirectamente, a disminuir la ansiedad. Es conocido por todos que la falta de sueño es una causa poderosa de ansiedad y que los problemas se agigantan durante las horas de insomnio.



**Figura II.2. Fórmulas químicas de los compuestos más utilizados para disminuir la ansiedad (ansiolíticos).**

El efecto de las benzodiazepinas en el cerebro es bien conocido. Recordemos brevemente que las neuronas se comunican unas con

otras a través de la sinapsis y que esta comunicación se efectúa mediante la interacción de los transmisores químicos con sus receptores (capítulo I). Los ansiolíticos actúan a nivel de un receptor muy conocido que es el del neurotransmisor inhibitor más importante del sistema nervioso, el gamma aminobutirato (*GABA*). Este receptor es una molécula muy compleja que, como todos los receptores, es una proteína. Tiene un sitio de interacción para el neurotransmisor, el *GABA*, pero además tiene otros sitios en su molécula en los cuales pueden interactuar diferentes sustancias: la picrotoxina, que bloquea el funcionamiento del canal de cloro, los **barbitúricos**, las benzodiazepinas y los esteroides (figura II.3). Recordemos que la forma en la que el *GABA* ejerce su acción inhibitora en las neuronas es aumentando la permeabilidad a un ion negativo, el cloruro, y por ello haciendo más negativo el interior de la neurona. La entrada del ion tiene lugar a través de un poro o canal en la proteína, como se ve en la figura II.3. Ahora bien, aparentemente el efecto, tanto de las benzodiazepinas como de los barbitúricos, es el de aumentar la eficiencia de este proceso de entrada de cloruros a las neuronas. Como consecuencia de ello, en presencia de las benzodiazepinas o los barbitúricos, la acción inhibitora del *GABA* se hace más profunda. Los esteroides también pueden modular esta acción del *GABA*.



**Figura II.3. Los ansiolíticos como las benzodiazepinas (BZ), actúan aumentando la intensidad de la función del neurotransmisor inhibitor, GABA, al asociarse con su receptor.**

Las benzodiazepinas también tienen un efecto moderado como relajantes musculares, lo cual se debe a que el mismo receptor al interactuar con el neurotransmisor, el *GABA*, ejerce un efecto sobre el sistema motor. Recientemente se han descrito dos tipos de receptores a las benzodiazepinas que difieren en pequeños detalles y que se encuentran distribuidos en forma muy distinta en el cerebro. Uno de ellos, llamado receptor  $B_1$  se localiza preferentemente en la corteza cerebral, mientras que el otro,  $B_2$ , se encuentra en regiones subcorticales. Es posible que uno de estos dos tipos de receptores esté vinculado más particularmente con los efectos conductuales, mientras que el otro se relacione preferentemente con acciones motoras.

La presencia en el cerebro de estos receptores a las benzodiazepinas, que son sustancias artificiales creadas por el hombre, sugiere la existencia de una "benzodiazepina natural", es decir, la sustancia que es legítimamente dueña del sitio de las benzodiazepinas en el receptor. Esta sustancia no se ha encontrado todavía, pero fácilmente podemos imaginar que es el compuesto que controla los estados de ansiedad naturales a los que nos hemos referido y que las diferencias individuales en este sentido son el reflejo de la mayor o menor eficiencia de las sinapsis y los circuitos en los que participa esta benzodiazepina natural.

Además de las sinapsis en las que funcionan las benzodiazepinas, también se ha considerado la intervención de otros neurotransmisores en la génesis y control de la ansiedad. En particular, la serotonina (5-hidroxitriptamina) parece tener alguna relación con los cuadros de ansiedad, ya que otro compuesto que funciona eficazmente como ansiolítico, la buspirona, parece ejercer sus efectos a nivel de las sinapsis que emplean la serotonina como neurotransmisor.

La conclusión de este capítulo es, por lo tanto, que los cuadros patológicos de ansiedad extrema así como las manifestaciones naturales y pasajeras de ansiedad moderada están asociados con la función de neuronas que emplean el GABA como neurotransmisor. Puede ser que estas neuronas estén directamente a cargo de la expresión y el control de las manifestaciones de la ansiedad, o bien que, siendo el GABA una sustancia inhibidora, este control se lleve a cabo indirectamente, a través de una mayor o menor inhibición del GABA sobre otras neuronas como un mecanismo de regulación por medio de circuitos neuronales. Esto daría la posibilidad de una enorme gama de manifestaciones de ansiedad en los individuos, tal como se observa en la realidad.

### **III. LA DEPRESIÓN: TAN REAL Y ORGÁNICA COMO LA PULMONÍA**

LAS DIFERENCIAS que existen entre los individuos con respecto a lo que podríamos llamar vagamente "estados de ánimo" son conocidas por todos. Hay personas por naturaleza optimistas, alegres, que muestran entusiasmo para emprender todo tipo de acciones, ven con confianza el futuro, enfrentan los problemas con buen ánimo y aun si las cosas no funcionan como ellos quisieran, siempre encuentran una explicación más o menos razonable y emprenden de nuevo el camino sin desánimo. Otras personas son el reverso de la medalla: pesimistas, ven el mundo negro y peligroso y sospechan de todo y de todos. Cuando las cosas les salen muy bien, están temerosas y desconfiadas, pensando que en algún lado hay una trampa. Entre estos dos extremos existe toda una gama de personalidades intermedias. Y, por supuesto, una persona no tiene continuamente una actitud como las descritas, sino puede tener

episodios de ánimo o desánimo, según las circunstancias que la rodean. Al hablar de estas características de la personalidad, debemos tener muy en cuenta que, así como para la visión el estímulo es la luz, y el sonido lo es para el sistema auditivo, en el caso de estos sistemas llamémosles emocionales, los estímulos vienen del mundo exterior; en particular de la intensidad y el éxito de nuestras relaciones con los demás individuos. Por supuesto, para muchos, un hermoso día soleado puede ser una fuente de alegría, particularmente si se trata de habitantes de las remotas tierras nórdicas. Para otros, del tipo de los artistas melancólicos, una mañana fría y con niebla puede ser una fuente de inspiración para sus actividades creativas. Sin embargo, y en general, nuestros estados de ánimo dependen en mucho de cómo se van conformando las ideas que tenemos sobre nosotros mismos, de nuestro desarrollo personal y social, de cómo evolucionan aquellos que constituyen nuestro núcleo familiar más cercano, y de como nos integramos a nuestra comunidad, la de amigos, colegas, compañeros de trabajo. Considerando un horizonte más amplio, nuestro estado de ánimo seguirá la pauta del desarrollo de grupos sociales más extensos, a los que nos sentimos ligados por ideologías o simpatías de otra naturaleza. En general, las fluctuaciones en el estado de ánimo de un individuo, dentro de los límites que podríamos llamar normales, no afectan mayormente sus funciones orgánicas cotidianas, como comer o dormir. Tampoco interfieren notablemente en sus actividades de trabajo, su desempeño intelectual y sus relaciones con otros individuos. Sin embargo, cuando hay una alteración patológica de estos estados de ánimo, la respuesta del individuo es totalmente diferente. Consideremos un ejemplo:

Silvia tiene 36 años. Es una joven señora, de clase media acomodada, pulcra y cuidadosa en su persona, con estudios universitarios, inteligente y medianamente culta. A los 25 años se casó con un exitoso ingeniero dedicado a la venta de equipo pesado. Tienen una linda casa en una de las colonias suburbanas, dos automóviles, un perro. Disfrutan de la compañía de un grupo de amigos como ellos, jóvenes parejas de buena posición económica. Tienen tres niños, hermosos, saludables, inteligentes. Silvia se ocupa de ellos con gusto: en la mañana se levanta para ayudarlos a salir a tiempo a la escuela, asegurarse que tomen un desayuno nutritivo y no olviden sus libros y cuadernos. Tienen siempre sus uniformes limpios y cuidados. En las tardes vigila su trabajo escolar o sale con ellos de compras o al cine. Mientras los niños están en la escuela, Silvia se ocupa, con la ayuda eventual de una empleada doméstica, del arreglo de la casa y la preparación de la comida. A las dos de la tarde, va a buscar a los niños a la escuela y comen en familia, ya que su marido —Rodolfo es su nombre—, siempre que puede, viene a la casa a comer. Silvia piensa que, cuando los niños sean mayorcitos, ella volverá a trabajar, sobre todo para satisfacer un deseo personal de superación.

Desde hace un tiempo, sin embargo, el humor de Silvia parece cambiar. A veces se impacienta o parece menos consciente de la importancia de salir a tiempo en la mañana. En las tardes, el trabajo escolar de sus hijos parece importarle menos. Contrario a sus costumbres, pasa demasiado tiempo inactiva en un sillón y apenas contesta a las preguntas de los niños. Se queja de dolores de espalda o de cabeza.

Una mañana, Silvia no se levanta pretextando que se siente mal. El marido y los niños se las arreglan como pueden y salen de la casa al trabajo y a la escuela. El marido llama, a eso de la una de la tarde, y se encuentra con la noticia desagradable y preocupante en todos sentidos de que su mujer no ha dejado la cama. Se siente mal todavía, dice, y él tendrá que ir a buscar a los niños a la escuela. ¡Ah! y llevarlos al restaurante porque ella no ha preparado nada para comer. Pacientemente, el marido cumple con el programa señalado. Los niños están alegres y sorprendidos por el cambio. Pero al llegar a la casa, ya nadie está contento. "Bueno, la mamá está enferma, qué le vamos a hacer..." Pero, ¿qué es lo que tiene? no tiene fiebre, no le duele nada, simplemente no tiene ánimos para levantarse, quiere que la dejen sola, está irritable y malhumorada. No parece la misma, generalmente alegre, paciente y de buen humor. Parece haber perdido interés por todo y por todos. En verdad es como si fuera otra mujer. El marido la interroga, tratando de saber qué le pasa, si sufre dolores, náusea o cualquier otra dolencia. Hasta bromea preguntándole si no estarán esperando un nuevo bebé. Silvia responde que no, no le duele nada y reitera su deseo de que la dejen en paz. Queda claro que no está para bromas. No, tampoco quiere ver a los niños. El marido, con paciencia al principio, pero con creciente irritación después, la conmina a dejar esa actitud y veladamente le recuerda sus deberes. A ella estos comentarios no parecen importarle en absoluto. A los tres días de esta situación caótica, el marido se decide a llamar a la madre de Silvia para pedirle ayuda. La preocupación de la madre la hace acudir de inmediato al lado de su hija y de nuevo comienza el interrogatorio. "Si no te duele nada, si no estás enferma, ¿qué es lo que te pasa? Ya sé —dice la madre— ¡Rodolfo tiene relaciones con otra mujer! Pobrecita, hija mía." Silvia ni siquiera se molesta en contestar aunque sabe que esa posibilidad no existe. Rodolfo es el mejor de los maridos. La madre, entonces, trata de despertar en su hija la conciencia de sus obligaciones como esposa y como madre. "Vamos, Silvia, no puedes ser tan irresponsable. Si no tienes nada, levántate pues y atiende a tu familia. No puedo creer que no te importe si los niños van o no a la escuela, si hay o no comida en la casa, si todo se cae de mugre." La madre insiste en atribuir la actitud de su hija a dificultades entre la pareja e interroga al marido. Pero la respuesta de Rodolfo es definitiva. No hay nada de eso.

Y la razón habrá que buscarla en otra parte. La madre vuelve a su casa, con un sentimiento más bien de enojo que de preocupación, no sin antes conminar a Silvia de nuevo a dejar esa actitud

irresponsable y salir de ese estado lamentable para cumplir con sus deberes. En el camino de regreso, la madre no puede entender el cambio operado en su hija, siempre tan cumplida, con un carácter alegre y tranquilo. En fin, sigue pensando la madre, debe ser culpa del marido.

Rodolfo, desesperado, no sabe si debe o no llamar al médico. Resulta un poco ridículo pedirle a un doctor que venga a examinar a una mujer que parece no tener nada, sino que sólo está triste, y Dios sabe por qué, ya que no hay absolutamente ninguna razón para que Silvia no esté contenta de la vida. Un compañero de trabajo le sugiere consultar a un psiquiatra. Esto sí aterra a Rodolfo. ¿Querrá decir que su mujer está loca? Por fin, atendiendo a la sugerencia de una de las parejas de amigos, se decide a consultar a otro de los amigos, internista en uno de los mejores hospitales de la ciudad. El médico comienza por hablar largamente con Rodolfo, en una conversación en la que de nuevo se plantean las mismas dudas y aprehensiones de la suegra. "Seguro que no hay nada en tu conducta que explique el estado de Silvia, no tienes otra mujer, etc., etc." La sinceridad y la genuina preocupación de Rodolfo son muy elocuentes y, por lo tanto, habrá que buscar por otro lado. Para el médico no parece ser difícil el diagnóstico. Silvia sufre una depresión profunda, de las que se conocen como endógenas, es decir, un estado depresivo no asociado a ninguna causa externa aparente. Pero una cosa es obvia y tiene que quedar clara a toda la familia. Silvia está enferma. Tan enferma como si tuviera una pulmonía doble, un ataque agudo de salmonelosis o una fractura múltiple en la cadera. Y esta situación debe ser asimilada por completo por todos los integrantes de su familia: hijos, marido, padres, hermanos, amigos. Si Silvia tuviera la susodicha pulmonía doble, es claro que su madre dejaría al momento todas sus ocupaciones para instalarse al lado de su hija y tomar a su cargo la dirección de la casa y el cuidado de los niños. Rodolfo haría su parte, llevando y trayendo a los niños a la escuela, dándose tiempo para revisar sus tareas y acompañarlos a la cama, etc., y todo esto, evidentemente, con la absoluta comprensión de sus colegas en el trabajo. Pues así, exactamente, debería ser la reacción en el caso de una depresión endógena. Esta es una enfermedad tan real como la pulmonía, que obedece a un desequilibrio funcional sólo que a nivel del cerebro en lugar de los pulmones. A nadie se le ocurriría, ante un enfermo de pulmonía decirle: anda, levántate, cumple con tus deberes de ama de casa, tienes que hacer un esfuerzo, etc., etc. Por el contrario, los familiares se ocuparían de que el enfermo estuviera bajo el cuidado de un buen especialista, de que tomara a tiempo sus medicinas, se alimentara bien y no se preocupara por nada. Esta, y no otra, tiene que ser la actitud de los familiares ante un individuo que padece una depresión.

En las personas que padecen depresiones, los esquemas de conducta como el que acabamos de describir pueden aparecer en forma recurrente, es decir, desaparecer por un tiempo para luego repetirse con características muy similares al episodio anterior. En

el tipo de padecimiento que se conoce como depresión unipolar, los síntomas son como los descritos en el ejemplo, es decir, falta de motivación, falta de interés por actividades que antes parecían atractivas, pasividad, falta de concentración. El padecimiento se acompaña también de algunas alteraciones en las funciones vegetativas, pero en este caso no hay uniformidad en la dirección en la que estas funciones se alteran. Algunos pacientes depresivos adelgazan en forma notable, mientras que otros por el contrario, aumentan de peso. En algunos, el insomnio es frecuente mientras otros pasan la mayor parte del tiempo dormidos. En ciertos casos, la depresión se acompaña de una exageración en los movimientos, los pacientes se muestran agitados y sin reposo, mientras que otros apenas pueden salir de la cama. En las etapas más avanzadas, los pacientes pueden presentar alteraciones psicóticas más severas, tales como alucinaciones o sentimientos de paranoia. No es raro que el cuadro depresivo esté asociado con ideas suicidas y, de hecho, el número de suicidios en pacientes depresivos es muy elevado.

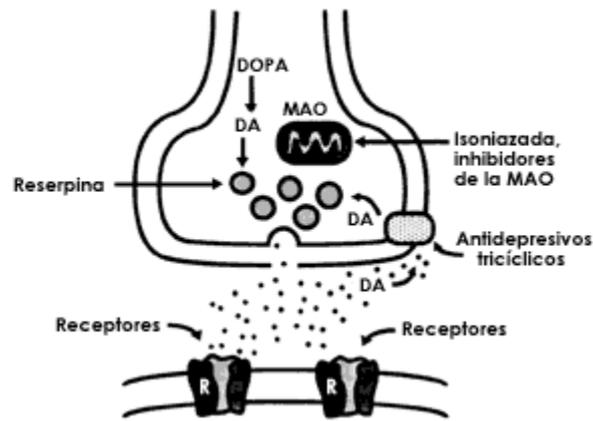
Otra forma de depresión se conoce como bipolar o maniaco-depresiva. Se denomina así ya que los episodios de depresión con los síntomas que hemos descrito, se alternan otros, conocidos como episodios de manía, en los que los pacientes presentan alteraciones en la conducta a veces opuestas a las del periodo estrictamente depresivo. Durante la etapa de manía, la conducta de los enfermos se caracteriza por sentimientos y expresiones de euforia, las más de las veces excesiva y, como en el caso de la depresión, por supuesto sin causa externa aparente. Los enfermos muestran una extremada confianza en sí mismos, sobreestimando sus atributos de inteligencia, belleza o atractivo personal. Su capacidad de trabajo y de concentración aumenta en forma notable y no parecen necesitar descanso o alimento. Se reducen sus horas de sueño y se advierte en ellos una necesidad de comunicar sus ideas a través de conversaciones excitadas con familiares y amigos. En los casos más avanzados, suelen presentarse manifestaciones de megalomanía y omnipotencia. Es muy frecuente también que durante estos episodios de manía, el paciente pase a estados de irritación y agresividad, de nuevo sin asociación con estímulos externos.

Los estudios epidemiológicos (es decir, aquellos que buscan conocer la extensión y distribución de las enfermedades) señalan que la depresión se presenta con más frecuencia en las mujeres que en los hombres y que aparece en aproximadamente el 10% de la población.

Existe una relación, todavía no bien identificada, entre los cambios hormonales que ocurren durante la menopausia y el desarrollo de las depresiones. Esta asociación se ha visto esencialmente en las mujeres. En la misma dirección, se ha descrito un cuadro depresivo asociado con cambios hormonales en las mujeres después del parto. Es interesante también la observación relativamente reciente, de que la frecuencia de aparición de las depresiones se

incrementa durante los meses de invierno en los países en los que el ciclo luz-oscuridad presenta cambios muy notables, como es el caso de los países nórdicos. Podría pensarse que otros factores como las bajas temperaturas, por ejemplo, podrían ser elementos causales de la aparición de estas depresiones. Sin embargo, la vinculación directa entre la iluminación y el estado depresivo se puso de manifiesto al observarse que este tipo de depresiones mejoran notablemente al exponer a los sujetos a periodos prolongados de iluminación artificial, y actualmente se considera como una posibilidad interesante al explorar la terapia con luz para las depresiones en todas las latitudes.

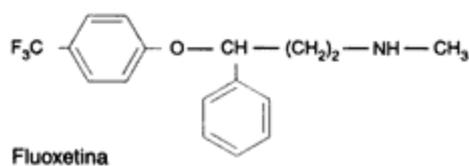
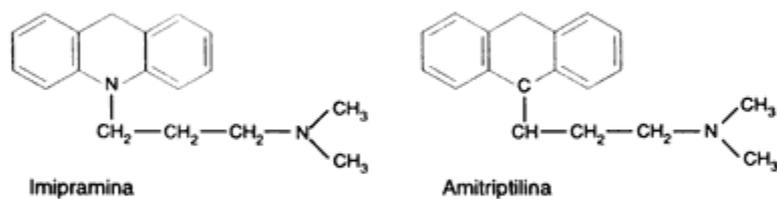
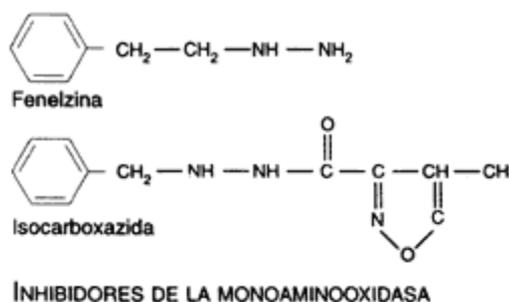
Muchos enfermos con episodios depresivos y de manía responden a la administración de medicamentos que en su estructura y por sus efectos tienen una relación con los neurotransmisores del grupo de las llamadas **aminas biogénicas** (catecolaminas e indolaminas) (véase el capítulo I). Una de las primeras pruebas en favor de que la manipulación de las catecolaminas podía conducir a cambios en el comportamiento emotivo, provino de las observaciones sobre los efectos de la isoniazida. Este compuesto tiene un efecto inhibitor sobre una de las principales enzimas que metabolizan las aminas: la **monoaminooxidasa** (MAO). Las enzimas son proteínas que transforman las moléculas, incluidas las de los neurotransmisores, en otras moléculas más pequeñas, que son eliminadas. En el caso de las catecolaminas, estas enzimas son dos: la monoaminooxidasa y la **catecol ortometiltransferasa** (COMT) (figura III.1). Cuando la isoniazida que, como se dijo, es un inhibidor de la monoaminooxidasa, se utilizó como agente terapéutico en la tuberculosis, se observó que si bien sus acciones sobre el desarrollo de este padecimiento no eran eficaces, sí producía un claro efecto sobre el estado de ánimo de los pacientes, quienes manifestaban una condición de euforia y optimismo claramente en desacuerdo con su estado físico general y sus perspectivas de reanudar una vida normal. Otro indicio en el sentido de la participación de las aminas biogénicas fue el efecto opuesto de otra sustancia, la reserpina, un medicamento empleado en el tratamiento de la hipertensión. Este compuesto, que se obtiene de una planta originaria de la India, actúa a nivel de las vesículas sinápticas que, como se recordará, almacenan los neurotransmisores hasta el momento en el que son utilizados como interlocutores en la comunicación entre las neuronas. La reserpina impide la entrada de las aminas a estas vesículas y produce así una alteración en el mecanismo normal de la comunicación entre las neuronas que utilizan las catecolaminas como neurotransmisores. Al usar la reserpina como un medicamento para combatir la hipertensión se observó que producía depresión en gran número de pacientes.



**Figura III.1. Esquema de una sinapsis (comunicación entre dos neuronas) en donde la dopamina funciona como neurotransmisor y en la que se muestran los sitios de acción de los diversos antidepresivos.**

Con base en estas primeras observaciones, y luego de haber establecido claramente la relación entre la isoniazida y el cambio en el estado de ánimo, fue que se comenzaron a diseñar y a aplicar otros inhibidores de la monoaminoxidasa en el tratamiento de las depresiones. La idea que subyace acerca de la eficacia de estos compuestos en el combate de la depresión es que, cuando se inhibe la enzima de degradación de las aminas, su concentración en la terminal sináptica aumenta notablemente, lo que podría llevar a una salida continua de aminas hacia el espacio sináptico, con lo cual aumentaría la efectividad de las sinapsis que usan estos compuestos como neurotransmisores (figura III.1). Los inhibidores de la monoaminoxidasa más utilizados son la fenelzina (*Nardil*®), la trancilpromina (*Parnate*®) y la isocarboxazida (*Marplán*®)

Con estos antecedentes, se planteó entonces la posibilidad de que aquellas condiciones o sustancias que de alguna manera fueran capaces de aumentar la actividad de las sinapsis en las que intervienen las aminas biogénicas, podrían ser eficaces en el tratamiento de los trastornos en los estados emotivos. Con este criterio se diseñaron y se probaron compuestos con una acción sobre la recaptura de las aminas (figura III.1). Recordemos (capítulo I) que una vez que los transmisores son liberados y actúan sobre su receptor, son removidos de la sinapsis por un mecanismo de transporte que los regresa, sea a la neurona presináptica o a la postsináptica. Los compuestos conocidos como antidepresivos **tricíclicos**, porque tienen en su estructura química tres estructuras cíclicas (figura III.2), fueron probados como antidepresivos con base en su potente efecto inhibitorio de la recaptura de la dopamina, la **norepinefrina** y la serotonina.



**Figura III.2. Fórmulas químicas de algunos de los antidepresivos.**

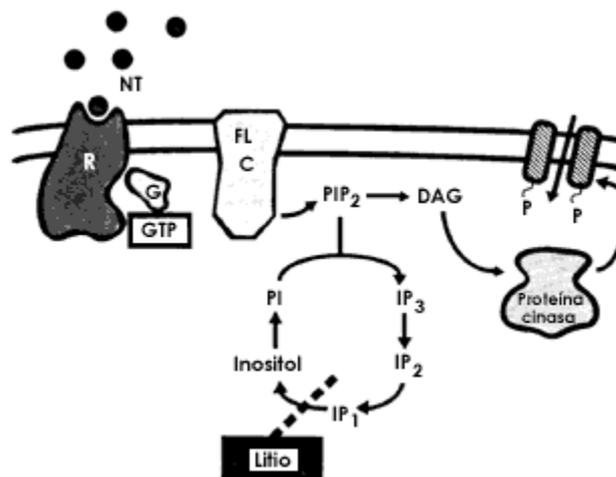
Los antidepresivos tricíclicos, entre los más conocidos la imipramina (*Tofranil*®), la desimipramina (*Norpramín*®), la clomipramina (*Anafranil*®) y la amitriptilina (*Elavil*®), son los antidepresivos prescritos con mayor frecuencia, tienen una acción terapéutica potente, causando mejoría o eliminación de los síntomas de depresión en un porcentaje muy elevado de enfermos. Los compuestos con efecto sobre los sistemas de recaptura de la serotonina son también eficaces antidepresivos. Uno de ellos, la fluoxetina (*Prozac* ®) (figura III.2), es uno de los más usados actualmente.

Otro tratamiento que aporta beneficios considerables en los pacientes con cuadros depresivos es el **electrochoque**. Es la terapia de elección en aquellos pacientes con problemas del sistema cardiovascular en quienes no es recomendable utilizar los antidepresivos tricíclicos, que podrían afectar los sistemas de catecolaminas que participan en la transmisión nerviosa hacia la musculatura lisa de los vasos sanguíneos. El mecanismo a través del cual ocurre el efecto terapéutico del electrochoque no está muy claro. El tratamiento consiste obviamente en producir, mediante estimulación eléctrica masiva, un estado convulsivo generalizado en el cerebro. Por supuesto, el tratamiento se aplica bajo anestesia y en estado de completa relajación muscular, de tal suerte que el

paciente no manifiesta ninguna actividad convulsiva a nivel motor, aunque puede detectarse a nivel electroencefalográfico. Posiblemente, el efecto del electrochoque se explique por un aumento generalizado en la liberación de los neurotransmisores, incluyendo las catecolaminas, con lo cual se cumple el requisito de aumentar la eficiencia de las sinapsis que manejan estos transmisores.

En los casos en que la depresión se acompaña de elementos psicóticos o en los que hay alto riesgo de suicidio, se emplean fármacos antipsicóticos como parte del tratamiento en fases agudas.

En ocasiones, estos tratamientos producen mejoría en los episodios depresivos pero persisten los síntomas típicos de la manía. Para controlar estos episodios es útil combinar la terapia de antidepresivos con el uso de las sales de litio. El litio se emplea también como terapia de mantenimiento para evitar la recurrencia de los estados de depresión y manía en las depresiones bipolares. El litio es un elemento químico similar al sodio o al potasio que ha mostrado ser eficaz en muchos casos en los que ha fallado la terapia con antidepresivos tricíclicos. El mecanismo de acción del litio no se conoce muy bien, pero parece que se sitúa a nivel de las reacciones subsecuentes a la activación de los receptores por el neurotransmisor (figura III.3). El tratamiento controlado con sales de litio, es decir; cloruro de litio o bicarbonato de litio, disminuye la severidad, duración y recurrencia de los episodios de manía y de depresión en las depresiones bipolar y unipolar. La acción del litio podría situarse a nivel de un gran número de sistemas celulares y, de hecho, se ha encontrado una gama muy amplia de efectos del litio sobre enzimas, receptores, transportadores y sistemas de segundos mensajeros, pero no puede afirmarse que estas acciones estén vinculadas únicamente con las sinapsis en las que participan las aminas biogénicas.



**Figura III.3. Posible sitio de acción del litio en el conjunto de reacciones químicas que se activan por la interacción de un neurotransmisor (NT) con su receptor (R) a través de sistemas de segundos mensajeros en los que**

**participan los fosfoinosítidos ( $P1P_2$ ,  $1P_3$ , etc.) las proteínas G y diversas proteínas cinasas.**

Como en el caso de los antipsicóticos, muchos de los medicamentos antidepresivos tienen efectos secundarios indeseables. Entre los más comunes son la disminución de la presión arterial, visión borrosa y alteraciones del ritmo cardiaco. En el caso del litio pueden presentarse como efectos secundarios algunas alteraciones leves en la tiroides y en la función urinaria. Los niveles séricos de litio deben controlarse cuidadosamente ya que un exceso puede producir cuadros tóxicos, especialmente encefalopatías.

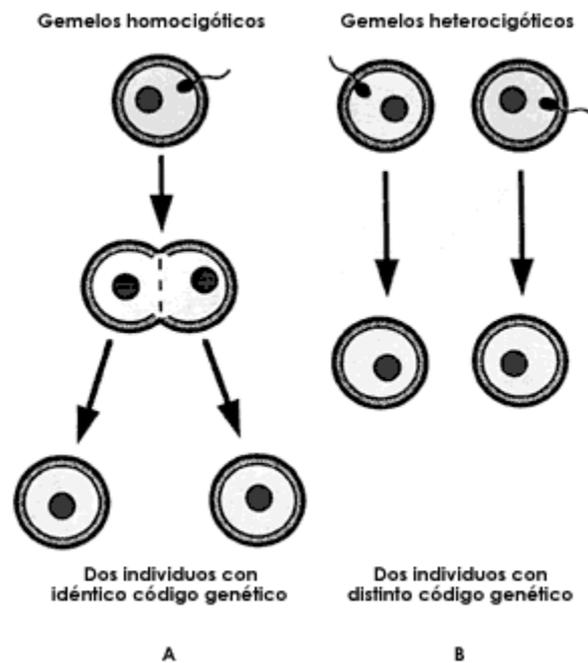
Conociendo a qué nivel actúan las drogas antidepresivas es posible obtener información acerca de los mecanismos que causan las depresiones en los individuos. Los efectos de fármacos que inhiben la monoaminoxidasa como la reserpina, proporcionan un indicio de que las funciones afectadas son aquellas en las que participan los sistemas de las aminas biogénicas, norepinefrina, dopamina y serotonina. Las acciones celulares de los antidepresivos tricíclicos apoyan la hipótesis de que las depresiones están asociadas con los mecanismos de transmisión sináptica en los que intervienen las catecolaminas, ya que tienen un efecto muy claro a nivel celular inhibiendo la recaptura de estos neurotransmisores y por tanto incrementan el tiempo que permanecen en la sinapsis. Sin embargo, no es posible hacer una extrapolación tan sencilla y directa entre los efectos celulares de los agentes antidepresivos y sus acciones a nivel clínico ya que se ha observado que el efecto terapéutico de estos antidepresivos se presenta después de un largo tiempo, de varios días o aun semanas, sin que exista hasta la fecha una explicación razonable para esta dilación. Se ha considerado la posibilidad, en atención a estas observaciones, que las aminas biogénicas podrían efectivamente intervenir en las depresiones, pero que la alteración y la acción de los antidepresivos se localiza también a nivel de los receptores postsinápticos. Recordemos que los receptores son como las cerraduras en las cuales se insertan los neurotransmisores, que son como la llave que entra en la cerradura. Los receptores son proteínas, y su síntesis y regulación son procesos en general más lentos que los de la liberación y eliminación de los neurotransmisores. Es posible pensar, entonces, que la acción retardada de los antidepresivos se debiera a que sus efectos se ejercen, además de en los mecanismos que ya se han mencionado, a nivel de la regulación de la síntesis de los receptores postsinápticos, un proceso que requeriría un tiempo ciertamente más prolongado.

Por otra parte, existen también algunas observaciones que no caen dentro del esquema de la teoría de que un desarreglo en las sinapsis que manejan las aminas biogénicas son la única causa de las depresiones. Por ejemplo, algunos agentes que son eficaces antidepresivos a nivel clínico, no parecen tener ningún efecto sobre la actividad de la monoaminoxidasa o sobre la recaptura de las aminas biogénicas en la sinapsis. En el otro sentido, la cocaína, que tiene un efecto muy claro y potente inhibiendo la recaptura de las

aminas biogénicas, no es eficaz como antidepresivo (aunque produce cuadros similares en cierto modo a los episodios de manía). Una posible explicación a estas aparentes incongruencias podría ser la existencia de distintos tipos de depresiones que, aun mostrando manifestaciones clínicas similares, tuvieran distinto origen y por ello respondieran con distinta sensibilidad a los diferentes tratamientos.

Es importante hacer notar que la respuesta individual en este tipo de patologías puede ser muy variable. Ante el mismo tratamiento, algunos individuos responden muy favorablemente, mientras que otros son totalmente refractarios. En algunos, es necesario que, aunado al tratamiento farmacológico, exista también un tratamiento de tipo psicosocial o interpersonal.

La predisposición a las depresiones parece tener un componente hereditario, ya que se ha observado que la incidencia de los cuadros depresivos es mayor dentro de algunos grupos familiares. La forma más adecuada con la que se cuenta actualmente para identificar el posible carácter hereditario de una afección de la conducta es el análisis de la frecuencia de este tipo de alteraciones en gemelos llamados homocigóticos o gemelos idénticos. Estos son individuos que se forman a partir de una sola célula (huevo o cigoto) originada de la unión de un espermatozoide de origen paterno y un óvulo de origen materno. Esta célula fecundada se divide muchas veces y generalmente da origen a un solo individuo. Pero en algunos casos, por razones todavía no muy claras, en algún momento se formarán a partir de esta única célula huevo, dos individuos en lugar de uno, que tendrán exactamente el mismo contenido genético. En estas condiciones, todas las características que se expresan a partir de los genes, como el sexo entre otras, serán idénticas en los dos gemelos (figura III.4A).



**Figura III.4. (A) Origen de los gemelos idénticos (homocigóticos) y (B) de los gemelos fraternos (heterocigóticos).**

Existe otro tipo de gemelos, llamados **gemelos heterocigóticos** (es decir, de diferente cigoto o huevo) o gemelos fraternos, que se originan a partir de dos óvulos, fecundados por dos espermatozoides; es decir; se trata de dos hermanos que simplemente se desarrollaron al mismo tiempo en el seno materno, pero que pueden ser tan distintos como cualquier otro hermano nacido antes o después. Su contenido genético es diferente entre ellos y uno de los dos puede tener características heredadas, por ejemplo, del abuelo paterno, mientras el otro se parece esencialmente a la familia de la madre. Pueden ser; por supuesto, de distinto sexo, que como sabemos se confiere por la presencia de un **cromosoma** en el espermatozoide (figura III.4B).

En muchas ocasiones, los **gemelos homocigóticos**, o gemelos idénticos, son adoptados por distintas familias. En esta situación es posible establecer la influencia del ambiente versus la de la constitución genética en la herencia de un rasgo determinado en un individuo. En el caso de caracteres físicos que no se modifican bajo ninguna circunstancia por la influencia del medio, como es, por ejemplo, el color de los ojos, éste no cambiará evidentemente si los gemelos son adoptados por una pareja con ojos claros o con ojos oscuros. Pero en el caso de las alteraciones de la conducta, la influencia de las condiciones externas es, por supuesto, muy importante para la manifestación de una determinada patología emocional. Ello se debe a que, como ya se mencionó en otra ocasión, los estímulos naturales de las vías y las neuronas que regulan la conducta son, precisamente, aquellos factores externos de relación con los demás los que forman parte del entorno emocional de un individuo. Así, un sujeto desarrollado en un medio difícil, agresivo, violento, reaccionará desarrollando una conducta acorde con este entorno y que le permita la supervivencia, tanto emocional como física. En cambio, un individuo que se desenvuelve en un medio sin hostilidades, rodeado por el afecto y la seguridad de una familia y un grupo social que lo protegen e impulsan su desarrollo, manifestará muchos rasgos de conducta que reflejan precisamente este entorno. Estos dos tipos de reacciones opuestas se darán a partir de modificaciones en la expresión del contenido genético básico de cada individuo, debidas a la plasticidad de los elementos del sistema nervioso.

Con estos antecedentes se podrán entender más fácilmente los estudios que se han realizado acerca de la influencia del medio externo en la frecuencia de la aparición de cuadros depresivos. En la población general, la incidencia de las depresiones es del 5%, mayor en las mujeres que en los hombres. En las familias con un paciente depresivo, esta cifra se eleva significativamente, a alrededor del 10%. Sin embargo, en el caso de gemelos idénticos, cuando uno de ellos sufre depresiones, éstas aparecen también en el otro en el 50% de los casos. Podrá pensarse que, siendo gemelos, se habrán desarrollado en circunstancias sociales similares

y que si éstas son las causantes en buena medida del desarrollo de un cuadro depresivo, lo serán en el caso de los dos individuos. Sin embargo, este razonamiento se puede descartar, por una parte, cuando se observa que la frecuencia de la aparición de depresiones entre los otros hermanos, expuestos lógicamente al mismo entorno, se mantiene cerca de la cifra del 10%. Por otra parte, es en este tipo de casos en los que los estudios con gemelos adoptados por familias distintas cobran una gran importancia. Estos estudios han mostrado que, sin importar las diferencias entre los ambientes familiares de gemelos idénticos adoptados, la frecuencia de aparición de las depresiones se mantiene cerca del 50%.

Por supuesto, estas cifras indican también claramente la importancia del entorno familiar y social en el desarrollo de estas afecciones. Si no fuera así, y el factor genético fuera el único determinante, la incidencia del padecimiento en los gemelos idénticos sería del 100%, al margen de las condiciones en las que cada uno de ellos se hubiera desarrollado, así como un niño que nació con los ojos azules, los tendrá azules el resto de su vida, sin importar el color de los ojos de sus padres adoptivos. Se ha propuesto también que la diferencia entre la transmisión de un carácter, como el del color de los ojos, y el patrón de transmisión hereditaria de padecimientos que alteran la conducta, puede deberse a que, contrariamente al color de los ojos, que tiene un mecanismo sencillo de transmisión genética asociado a un solo gene, las manifestaciones de la conducta emocional y sus correspondientes alteraciones podrían estar ubicadas en varios sitios genéticos.

#### **IV. LA AGRESIVIDAD, LA PASIVIDAD, TAMBIÉN DEPENDEN DE LA QUÍMICA DEL CEREBRO**

ES INDUDABLE que existen diferencias muy marcadas en la agresividad de los humanos. Hay sujetos que son naturalmente amigables, tranquilos, de naturaleza pacífica, en quienes las manifestaciones de agresividad se dan solamente en condiciones extremas. Otros, en cambio, son irascibles y reaccionan ante estímulos que pasarían inadvertidos para otros, con una carga de agresión exagerada. Entre estos dos extremos se puede encontrar toda una gama de respuestas con un contenido agresivo. Como todos y cada uno de los aspectos del comportamiento humano, la agresividad es el resultado de la función de las neuronas integradas en circuitos. Para avanzar en el conocimiento de las estructuras cerebrales relacionadas con la agresividad, los investigadores han realizado estudios en especies animales en las que el comportamiento agresivo está bien tipificado.

Uno de los estudios más claros e interesantes en este sentido es el que llevó a cabo Walter Hess, en Zurich, en 1928. El profesor Hess

hizo investigaciones en el gato, estimulando sistemáticamente estructuras subcorticales, es decir; situadas abajo de la corteza cerebral. La manera de hacer estos experimentos consiste en implantar unos electrodos en forma permanente en distintas regiones del cerebro del animal que se está estudiando, en forma tal que quedan fijos, conectados con el centro de estimulación mediante alambres de la longitud necesaria para que el animal pueda moverse libremente. En estas condiciones, la conducta del animal es normal y puede caminar, comer, beber y dormir perfectamente. En los experimentos de Hess, empleando a los gatos como animales de estudio, éste observó que al estimular un área pequeña de la región conocida como hipotálamo, se generaba una respuesta sorprendente. El gato que segundos antes estaba tranquilamente enroscado, somnoliento, de pronto presentaba todas las características de un ataque de furia, como los que todos alguna vez hemos tenido la ocasión de observar en estos animales: el pelo erizado, las garras salientes, la cola erecta, el lomo arqueado, las fauces abiertas, a punto de atacar. Y esto, por supuesto, sin que hubiera ninguna causa aparente que desencadenara el ataque de furia. Este experimento se repitió muchas veces, como hay que hacer en biología experimental cuando se quiere estar seguro de que una causa y un efecto están vinculados. Y el resultado fue siempre el mismo. Aún más, este tipo de cuadro reproducía en su mayor parte la respuesta del gato al ser introducida en su área una enorme rata encolerizada. Las mismas garras desplegadas en actitud de ataque, los pelos erizados, el lomo en arco, en fin, en todo semejante a la respuesta generada con sólo aplicar una pequeña corriente eléctrica en algún sitio del hipotálamo.

Al igual que el gato, el ser humano responde a la estimulación eléctrica de áreas muy específicas del cerebro con la aparición de sentimientos violentos de agresión puramente internos, no dirigidos hacia ninguna persona o situación en particular.

Actualmente se conocen al menos seis áreas en el cerebro relacionadas con la agresión, de las cuales las más importantes son la **amígdala** y el hipotálamo, que forman parte del sistema límbico, cuya localización se muestra en el esquema de la figura I.4. Aparentemente estas distintas áreas, aunque todas vinculadas con comportamientos agresivos, actúan en el control de patrones diversos de agresión que se han caracterizado en diversas especies animales. En general, se han descrito al menos tres tipos diferentes de comportamiento agresivo. Dos de ellos se refieren a conductas en cierto modo biológicamente instintivas. El primero está relacionado con una actitud depredadora, es decir; con la necesidad de manifestar agresión hacia una presa potencial que servirá de alimento o con una actitud de defensa ante un peligro. El segundo se refiere a un comportamiento defensivo ante posibles ataques a las crías. En estos dos casos, la conducta agresiva se manifiesta hacia un individuo de una especie distinta. Un tercer tipo de comportamiento agresivo, que resulta muy interesante, es la

llamada agresividad social. Este tipo de conducta se manifiesta dentro de una colonia, entre individuos de la misma especie. Generalmente se relaciona con el establecimiento de posiciones de jerarquía dentro del grupo o ante la presencia de individuos de la misma especie ajenos a la colonia. Es interesante que en muchos casos, este tipo de comportamiento agresivo está restringido a los machos y tiene un claro vínculo con la actividad de la hormona masculina, la testosterona. En colonias de ratas y ratones se ha establecido que la conducta de agresión social está en relación directa con el número de individuos que ocupan un mismo espacio. Es claro que el hacinamiento incrementa notablemente las manifestaciones de agresividad en estos animales. Dentro de este tipo de agresividad intraespecífica se incluye la que manifiestan los grupos humanos, en cuya génesis evidentemente participan elementos mucho más complejos e inaprensibles que en el caso de la agresividad entre individuos de distinta especie. Sin embargo, los mecanismos básicos a nivel neuronal, responsables de la génesis de la agresividad en los humanos, son esencialmente los mismos que en otros animales, aunque es posible que existan mecanismos mucho más finos de modulación de esta conducta debidos a la complejidad de las redes de comunicación y, por ende, de las funciones del cerebro humano.

#### ESTUDIOS DE AGRESIVIDAD EN SERES HUMANOS

Los efectos de lesiones en áreas particulares del cerebro sobre el comportamiento agresivo en seres humanos se han determinado en la mayoría de los casos por la presencia de tumores o lesiones accidentales que destruyen regiones específicas del cerebro. Uno de los casos más célebres es el de Phineas Gage (figura IV. 1), un joven trabajador estadounidense, empleado en la construcción del ferrocarril en el estado de Vermont, en 1848. El joven Gage, utilizando una pesada barreta de fierro de un metro de largo, 3 cm de diámetro y 6 kg de peso, excavaba un profundo orificio en una roca que, al ser llenado con pólvora, removería la gran roca para dar paso a la construcción del ferrocarril. Al terminar la excavación y mientras empacaba la pólvora en el orificio, una chispa generada por la fricción de la barreta contra la pared de la roca produjo un violenta explosión. La barreta voló de las manos de Gage, e impulsada por una fuerza violentísima, salió disparada atravesando en su camino la cabeza del trabajador. Penetró por la órbita de su ojo izquierdo y, atravesando el cráneo, salió todavía con impulso suficiente para recorrer varios metros más antes de caer al suelo. Gage estuvo luchando entre la vida y la muerte durante varias semanas, pero al fin se recuperó y continuó su vida aparentemente sin mayores consecuencias. No presentó dificultad ninguna en sus movimientos, en sus percepciones sensoriales, vista, oído, olfato, gusto, todo funcionaba normalmente. Su memoria tampoco se afectó ni aparentemente ninguna de sus funciones intelectuales. Sin embargo, el accidente sí le causó un trastorno notable en el carácter. Antes del terrible percance, Gage era un hombre jovial, amigable, que departía tranquilamente con sus camaradas en la

taberna, y sus planes para el futuro no iban más allá de los comunes en un joven de su edad. Después del accidente se volvió irritable, violento, impaciente y obstinado. Su imaginación lo llevaba a concebir los planes más ambiciosos y a veces absurdos, que luego abandonaba con facilidad. Estas observaciones las debemos al testimonio de un médico que lo conoció antes del accidente y que tuvo ocasión de volver a verlo casi 10 años después. A tal grado llegó su incapacidad de relacionarse en forma normal con sus compañeros y sus superiores, que fue despedido de su trabajo y se ganó la vida exhibiéndose como un "milagro viviente", junto con la barreta que le había perforado el cerebro. La barreta y su cráneo perforado están en exhibición en el museo de la Facultad de Medicina de Harvard.



**Figura IV.1. El cráneo de Phineas Gage atravesado por una barreta, tal como se exhibe en el museo de la Facultad de Medicina de Harvard.**

Más recientemente se describe también el caso de un abogado de Boston, de mediana edad, de carácter afable y extremadamente cortés y educado. Con el tiempo comenzó a dar muestras de una agresividad exacerbada y violenta no sólo verbal. Contrariamente a las reglas civilizadas de aquella comunidad de clase media acomodada, el culto abogado pasaba de la palabra a la acción con gran asombro de su grupo de tranquilos compañeros de tertulia quienes muchas veces tuvieron que salir materialmente corriendo para librarse de las airadas manifestaciones de ira de su amigo. Al cabo de un tiempo se constató que el abogado tenía un tumor en el hipotálamo, precisamente en la región que se ha asociado con el control del comportamiento agresivo. Esta coincidencia entre el sitio de localización de los tumores cerebrales y los cambios en el comportamiento se ha señalado en varias ocasiones, y estos casos clínicos representan el equivalente que la naturaleza ofrece a las investigaciones realizadas, haciendo lesiones experimentales en los animales.

#### ¿ES POSIBLE MODULAR LA CONDUCTA AGRESIVA?

Si consideramos que, como en todos los casos, los distintos núcleos cerebrales vinculados con la expresión de conductas agresivas están

organizados en circuitos interconectados, y su actividad se encuentra finamente modulada por los mecanismos de transmisión sináptica a los que nos hemos referido, puede contemplarse la posibilidad de que la acción de fármacos a esos niveles pudiera regular la agresión. Las estructuras a las que nos hemos referido, tanto en el hipotálamo como en la amígdala, reciben señales de la corteza cerebral que pueden ser de naturaleza inhibitoria o excitadora, según el tipo de neurotransmisores que manejen, y es a ese nivel que se han hecho experimentos en animales con la idea de encontrar mecanismos que permitan manipular los niveles de agresión. Una estrategia sencilla consiste en seccionar las vías nerviosas que van de la corteza cerebral a los núcleos neuronales relacionados con el comportamiento agresivo, cortando así la comunicación funcional entre las zonas de la conciencia (corteza) y las regiones subcorticales. Dependiendo del tipo de vías que se hayan interrumpido, el resultado puede ser una exacerbación o una inhibición de la conducta agresiva. Otro mecanismo empleado con los mismos fines es el empleo de fármacos que llevan finalmente a los mismos resultados que los procedimientos quirúrgicos, es decir; a activar o inhibir las vías nerviosas que controlan los centros de agresividad. Un ejemplo de este tipo de experimentos es la administración del dipropil acetato, una droga que incrementa los niveles de GABA, que como se recordará es el principal neurotransmisor inhibitorio en el cerebro. Al incrementar la inhibición en las vías que controlan los núcleos de la agresividad, se observa una reducción en el comportamiento agresivo.

En el caso de situaciones patológicas en seres humanos, se ha intentado desarrollar este mismo tipo de estrategias. Evidentemente, antes que nada, ha sido necesario comprobar que los resultados obtenidos en los animales pueden extrapolarse a los seres humanos. Este parece ser el caso en la conducta agresiva, y los mismos núcleos del hipotálamo, la amígdala y otros, también regulan el comportamiento agresivo en el hombre. Como hemos descrito algunas líneas atrás, pueden generarse sentimientos violentos de agresividad en un sujeto experimental que previamente muestra una conducta totalmente tranquila con sólo aplicar una estimulación eléctrica a nivel de los núcleos amigdalinos. Estas observaciones son alentadoras, ya que permiten ensayar toda clase de condiciones experimentales en animales hasta encontrar las más adecuadas y, en ese momento, transferir la terapia a seres humanos.

La destrucción de las estructuras cerebrales vinculadas con la conducta agresiva por procedimientos quirúrgicos ha sido utilizada como recurso extremo en algunos casos, no siempre, sin embargo, con resultados muy reproducibles. El tratamiento con fármacos ha sido empleado también en voluntarios, pero los resultados no son todavía muy alentadores.

Los mecanismos bioquímicos responsables del control de la agresividad no están del todo aclarados. Los neurotransmisores

involucrados y la organización de los circuitos funcionales todavía no se conocen con detalle. Sin embargo, los conocimientos que se tienen hasta la fecha sí permiten considerar; por una parte, que las diferencias naturales entre los individuos en relación con la expresión de la agresividad son seguramente el resultado de las pequeñas diferencias en el equilibrio bioquímico en los circuitos cerebrales a los que nos hemos referido. Evidentemente, y como en todos los casos en los que el estímulo para una determinada función es esencialmente externo, es claro que el ambiente desempeña un papel decisivo en la respuesta integral del individuo en cuanto se refiere a la agresión. Pero es también indudable que cada persona tiene una cierta conformación basal en relación con esta conducta, que será el punto de partida a partir de la cual el individuo reaccionará ante los estímulos exteriores de acuerdo también con su particular capacidad de integrar nuevos circuitos.

#### AGRESIVIDAD Y SEXO: ¿SON LOS MACHOS MÁS AGRESIVOS QUE LAS HEMBRAS? ¿LOS HOMBRES MÁS QUE LAS MUJERES?

En los animales es claro que los niveles de agresividad son notablemente mayores en los machos que en las hembras. El comportamiento de los individuos de distinto sexo es en este sentido claramente distinguible. En las colonias de distintas especies de mamíferos con un cierto grado de organización social, siempre se detecta la presencia de lo que se ha llamado el *macho alfa* o macho dominante; es decir, aquel individuo que ocupa jerárquicamente una posición de dominio. Se trata, indefectiblemente, de un macho y este patrón de conducta se ha atribuido lógicamente a la influencia de las hormonas masculinas. Los resultados de estudios experimentales muestran que los animales castrados no son nunca machos alfa. Asimismo, estos animales abandonan el patrón de agresividad que muestran típicamente en relación con el establecimiento de territorialidad o de dominio de las hembras.

Aquí la extrapolación de los resultados en animales a la especie humana no es muy fácil. En primer lugar, ya en las épocas recientes de la evolución de la especie humana, las situaciones de predominio territorial y sexual tienen facetas mucho más sutiles, derivadas de la complejidad en la organización social. Sin embargo, creo que todavía es posible afirmar que, en términos muy generales, las conductas agresivas predominan entre los individuos de sexo masculino. Es posible, sin embargo, que al ser modificados los patrones culturales que tradicionalmente han atribuido a la mujer un papel de sumisión y pasividad casi absolutas, también paulatinamente se modificarán sus respuestas ante los nuevos estímulos a los que se vea expuesta. Evidentemente, será necesario esperar algunas décadas antes de sacar conclusiones claras en este sentido

**V. EL CEREBRO ACTIVO,  
FUNCIONAL PERO DISTORSIONADO**

---

## LOS GRANDES TRASTORNOS DE LA CONDUCTA: ESQUIZOFRENIA Y AUTISMO

LA ESQUIZOFRENIA es una de las alteraciones mentales más dramáticas y devastadoras. Los individuos con este padecimiento presentan una perturbación severa de la personalidad, caracterizada en sus etapas más críticas por una pérdida del sentido de la realidad. En las etapas iniciales, y frecuentemente durante periodos discretos, los individuos con esquizofrenia muestran síntomas que no son fácil o directamente identificables como parte de una profunda alteración de la personalidad. El comportamiento cambia, en efecto, advirtiéndose en el individuo una tendencia al aislamiento, un rechazo a las relaciones sociales o afectivas y un desinterés por casi cualquier tipo de actividades que pudieran considerarse normales. Este padecimiento se presenta en personas jóvenes, entre los 15 y los 35 años, es decir, en una etapa de la vida en la que los individuos manifiestan generalmente una actitud activa, tanto en sus ocupaciones intelectuales como en su conducta emocional y social.

En un principio, estos síntomas podrían confundirse ya sea con simples estados de desgano y apatía o con un trastorno de tipo depresivo. Sin embargo, aparecen después síntomas más característicos: falta de atención y ausencia de motivación —aun para los actos más sencillos y cotidianos—, que se traducen también en descuido en la higiene personal y, principalmente, en una conducta francamente antisocial que sobrepasa los límites de cualquier respuesta a una crisis temporal de inadaptación o a una problemática específica. Asimismo, se advierte una incapacidad para sentir afecto en todas sus manifestaciones, que de nuevo va mucho más allá de una simple misantropía. Esta conducta anormal se alterna con otros periodos en los que los síntomas son menos claros, aunque el individuo sigue presentando una conducta excéntrica, con un claro rechazo a las relaciones sociales. Más adelante aparecen las manifestaciones más dramáticas de la esquizofrenia, aquellas a las que los clínicos conocen como síntomas positivos. Uno de los más impresionantes es la aparición de alucinaciones, generalmente auditivas, en las que los pacientes escuchan voces que juzgan sus acciones y les ordenan una pauta de comportamiento. Esto, asociado además con perturbaciones en el pensamiento, muy frecuentemente bajo el aspecto de sentimientos de persecución o de megalomanía, hace que muchos esquizofrénicos desarrollen una íntima percepción de que sus actos están dirigidos por una voluntad superior externa. En los periodos más críticos del padecimiento se advierte incoherencia total en el pensamiento y en el lenguaje y una incapacidad para la asociación de ideas. Todo el cuadro está dominado por una muy notable pérdida de las capacidades intelectuales y emocionales en todos los renglones. Durante los periodos psicóticos, los pacientes muestran a menudo posturas extrañas, manerismo y rigidez.

De acuerdo con la prevalencia de algunos de estos síntomas se han tipificado dos formas esenciales de la esquizofrenia: la esquizofrenia catatónica, en la cual predominan las alteraciones de la postura y el mutismo, y la esquizofrenia paranoide, en la que prevalecen las manifestaciones características de persecución y de acciones supuestamente dirigidas por poderes superiores.

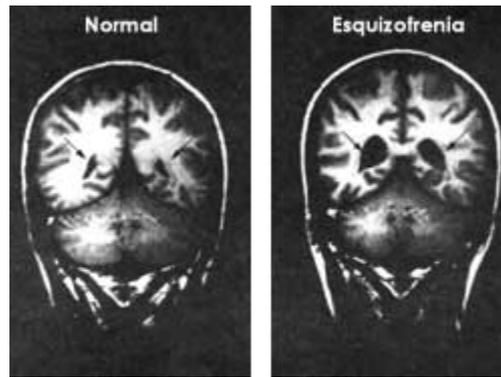
Algunas de estas manifestaciones, en particular las de la esquizofrenia paranoide, pueden presentarse también en otros tipos de alteraciones de la conducta, como las psicosis maniaco-depresivas o durante las psicosis causadas por ingestión de drogas, en particular las anfetaminas. En el caso de la esquizofrenia, sin embargo, la frecuencia de aparición de los periodos claramente psicóticos va aumentando con el tiempo y sus consecuencias en términos de desadaptación social son cada vez más dramáticas.

La esquizofrenia es un padecimiento que se presenta en aproximadamente el 1% de la población; esta cifra es muy parecida en los distintos países y en los grupos sociales aun cuando tengan diferente nivel socioeconómico o cultural. La incidencia de la esquizofrenia parece tener un componente genético. Pero también parece cierto que la influencia de un medio difícil, pobre en estímulos positivos, en particular caracterizado por una gran dificultad en las relaciones familiares, puede precipitar la manifestación de la enfermedad. A menudo, en efecto, los esquizofrénicos proceden de familias en las que sus integrantes tienen dificultades para adaptarse al entorno social, gran pobreza del lenguaje y aun incoherencia en el pensamiento, sin que por ello muestren los patrones de conducta típicos y la evolución característica de la esquizofrenia.

La demostración de un contenido genético en muchos casos de esquizofrenia se obtuvo de estudios en los que se detectó, primero, un grado de incidencia de cerca del 15%, es decir, claramente por encima de la distribución general, en algunos grupos familiares. Sin embargo, este dato por sí solo no es suficiente para afirmar la existencia de un componente hereditario en la génesis del padecimiento. Puede pensarse que en esas familias es precisamente el mismo entorno adverso el que genera la aparición de la enfermedad en un gran número de sus miembros. Con el objeto de discriminar entre esta posibilidad y la de un efecto claramente genético, se estudió la incidencia de la esquizofrenia en gemelos idénticos desde el punto de vista genético, pero que habían crecido en el seno de distintas familias y expuestos a un entorno social muy diferente, de manera similar a la descrita en el capítulo IV. Como se recordará, los gemelos idénticos (homocigóticos) son aquellos que proceden de un solo óvulo, fecundado por un solo espermatozoide, el cual en etapas muy tempranas se divide dando origen a dos embriones y luego a dos individuos con idéntico bagaje genético. Es evidente que en el caso de este tipo de gemelos, si existe una alteración en el genoma, es decir, en el conjunto de genes que llevan toda la información para la expresión de las características

físicas y mentales de un individuo, esta alteración estará presente en los dos gemelos y la patología resultante del gene alterado se manifestará independientemente del entorno en el que se hayan desarrollado los dos individuos. Las investigaciones llevadas a cabo en gemelos idénticos adoptados por distintas familias mostraron los siguientes resultados: la frecuencia de aparición de esquizofrenia en los dos gemelos fue de 30% a 50%, independientemente de que hubieran crecido en la misma familia o en familias totalmente distintas en cuanto a niveles de educación, posición económica y características étnicas o culturales. De estos resultados podemos obtener dos conclusiones: primera, que existe efectivamente un componente genético en la aparición de la esquizofrenia ya que, si no fuera así, la incidencia de esta enfermedad en estos gemelos debería ser cercana al 1% promedio que se presenta en la población mundial; y segunda, que a pesar de la existencia de este componente genético, éste no es suficiente para desencadenar el desarrollo del mal, ya que, si así fuera, la frecuencia de aparición de la esquizofrenia en los gemelos idénticos debería ser del 100%. Se piensa entonces que el componente hereditario de la enfermedad requiere la concurrencia de factores ambientales de diverso tipo para que se manifieste el padecimiento. Entre estos últimos podrían considerarse no solamente condiciones adversas en el patrón de conducta del grupo familiar o en el entorno social, sino también probablemente la concurrencia de daño cerebral causado por condiciones adversas durante el nacimiento o por infecciones durante la infancia.

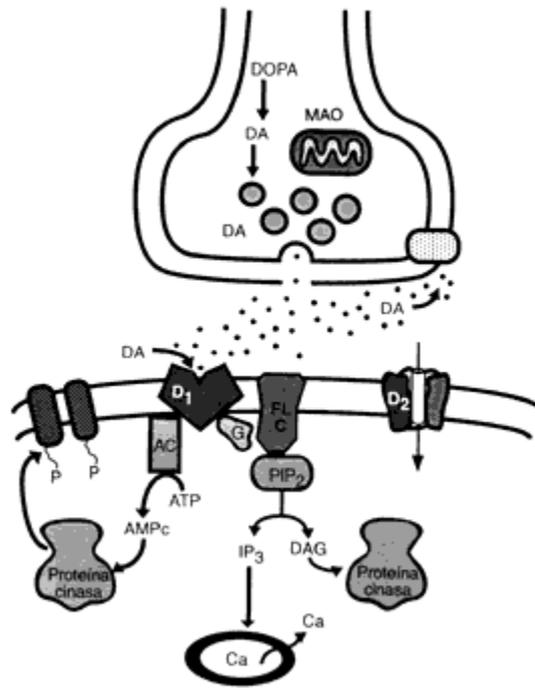
En apoyo a esta última interpretación están las observaciones hechas recientemente mediante técnicas muy avanzadas para el estudio del cerebro *in vivo*. En estas investigaciones se han empleado procedimientos computarizados de análisis de imágenes tridimensionales, sea de fotografías de rayos X (tomografía axial) o de ondas emitidas por átomos de hidrógeno al ser activados por ondas de radiofrecuencia en un campo magnético (**resonancia magnética nuclear**). Con estos dos tipos de técnicas que se conocen como "no invasivas", pues pueden aplicarse al individuo sin afectar sus funciones, se ha detectado una incidencia muy elevada de alteraciones anatómicas en el cerebro de pacientes con esquizofrenia. El patrón de modificaciones observadas en los esquizofrénicos es muy similar y consiste en una reducción del grosor de la corteza cerebral que se manifiesta como un alargamiento de las cavidades cerebrales conocidas como ventrículos (figura V.1). En un estudio cuidadoso llevado a cabo en 15 pares de gemelos, de los cuales uno padecía esquizofrenia y el otro no, se demostró que estas alteraciones anatómicas estaban presentes en 12 de los 15 individuos esquizofrénicos, y ausentes en los individuos sanos de cada par.



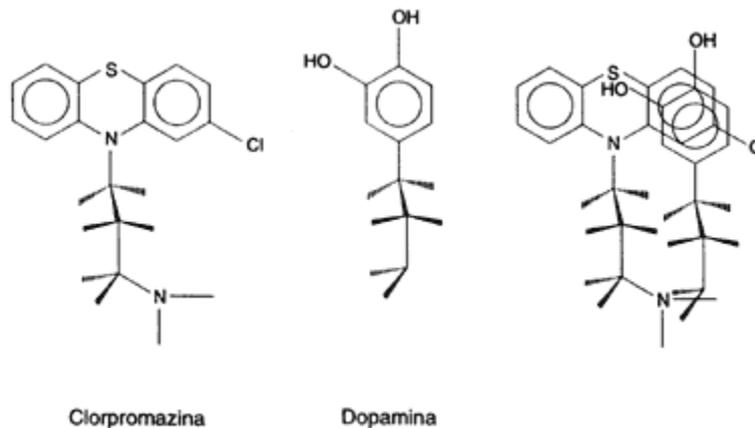
**Figura V.1. Comparación entre un cerebro normal y otro con alteraciones morfológicas de un paciente con esquizofrenia. Nótese el alargamiento de los ventrículos señalados con flechas, indicando una disminución de las capas neuronales.**

#### LO QUE SABEMOS ACERCA DEL MECANISMO CELULAR QUE PUEDE GENERAR LAS ALTERACIONES CONDUCTUALES EN LA ESQUIZOFRENIA

Las alteraciones en el funcionamiento del sistema nervioso, que pueden ser responsables de la esquizofrenia, se comenzaron a descubrir al observarse que los fármacos capaces de mejorar muchos de los síntomas de esta enfermedad producían como efecto secundario un cuadro parecido al de la enfermedad de Parkinson. Como se sabe que este último padecimiento se debe a la destrucción de las neuronas que producen el neurotransmisor dopamina en ciertas regiones del cerebro, se esbozó la posibilidad de que la esquizofrenia estuviera relacionada con un trastorno en la función de las neuronas **dopaminérgicas** (así se llaman aquellas neuronas que utilizan la dopamina como neurotransmisor). Siguiendo esta línea de pensamiento, se diseñaron y se probaron sustancias que modifican diversos aspectos de la función de las sinapsis que manejan la dopamina. Pronto se advirtió que los compuestos clínicamente eficaces en el control de la esquizofrenia, estudiados *in vitro*, eran potentes bloqueadores del receptor a la dopamina (figura V.2). Como se recordará, los transmisores químicos se liberan de una neurona y se comunican con otra a través de su interacción con una molécula muy específica, el receptor. Si alguna sustancia se parece lo suficiente al transmisor como para ser reconocida por el receptor, es capaz de impedir la unión del transmisor con el receptor. Esto es lo que sucede en el caso de la dopamina con muchos de los medicamentos usados en los individuos con esquizofrenia. La figura V.3 muestra la semejanza de uno de ellos, la clorpromazina, con el transmisor original, la dopamina.



**Figura V.2.** La comunicación entre neuronas que manejan la dopamina (DA) como neurotransmisor parece estar alterada en la esquizofrenia. El trastorno podría deberse a un exceso en el funcionamiento de esta comunicación. Estas sinapsis funcionan a través de sistemas de segundos mensajeros: proteínas G, fosfoinosítidos (PI) y proteínas cinasas. Al bloquear con fármacos la interacción del transmisor con el receptor, en particular el subtipo  $D_2$ , se advierte mejoría clínica en los pacientes.



**Figura V.3.** El neurotransmisor dopamina tiene una estructura muy semejante a una parte de la molécula de la clorpromazina, uno de los fármacos que se utilizan eficazmente en la terapia de la esquizofrenia.

La hipótesis basada en estas observaciones, acerca de las causas que originan la esquizofrenia, es que el padecimiento se desarrolla debido a un excesivo funcionamiento de las sinapsis que utilizan la dopamina, por lo que al disminuirse su función bloqueando los receptores, se observa una mejoría clínica. Las investigaciones en torno a este padecimiento se han concentrado en el diseño de fármacos con un potente efecto inhibitor de los receptores a la dopamina. La línea de trabajo que se sigue en estos casos es la

siguiente: 1) los químicos diseñan compuestos que tengan semejanzas con el neurotransmisor, en este caso la dopamina; 2) se prueban *in vitro*, es decir en células aisladas, los efectos del compuesto como bloqueador de la transmisión dopaminérgica; 3) si los resultados son exitosos se lleva a cabo toda la batería de pruebas clínicas para tener la seguridad de que el nuevo fármaco no causará daños al individuo (probando su efecto primero en animales), y 4) se administra a los pacientes. Los resultados de este tipo de estudios han mostrado que aquellos compuestos con mayor efecto como bloqueadores del receptor a la dopamina, y por lo tanto con efectos inhibidores de la transmisión dopaminérgica, son los más eficaces desde el punto de vista clínico. Estos resultados sustentan la hipótesis de que la esquizofrenia está asociada con un excesivo funcionamiento de la comunicación entre las neuronas. Existe, sin embargo, una inconsistencia en relación con el tiempo de acción de los medicamentos. Mientras que la inhibición de los receptores dopaminérgicos por los fármacos es un proceso muy rápido, que tiene lugar en horas, los efectos antipsicóticos a veces tardan días o aun semanas en manifestarse. No existe hasta el momento, ninguna explicación para esta discrepancia en la acción de los medicamentos.

Una pregunta obvia que se ha planteado alrededor de este tema es la de cuál puede ser la razón del excesivo funcionamiento de las sinapsis dopaminérgicas en la esquizofrenia. Por lo que sabemos de las distintas etapas del proceso de comunicación sináptica, podemos pensar en muchas posibles causas. Aunque todavía no está totalmente claro, parece que la alteración podría deberse a un número excesivo de uno de los subtipos de los receptores a la dopamina. Recordemos que los receptores postsinápticos son proteínas específicas que se encuentran en una neurona y que pueden interactuar con el neurotransmisor liberado por otra, estableciéndose así la comunicación entre las dos células, pero, por lo que sabemos actualmente, existen varios tipos de proteínas capaces de establecer esta comunicación con el mismo transmisor. Para el caso de la dopamina, ya se han descubierto cinco diferentes subtipos de estos receptores. Uno de estos subtipos, el llamado D<sub>2</sub>, parece ser el que se encuentra mayormente vinculado con la esquizofrenia. Las pruebas que apoyan esta posibilidad son, por una parte, que este subtipo de receptores se ha encontrado incrementado en pacientes con esquizofrenia y, segundo, que este subtipo se localiza preferentemente en el sistema límbico que, como ya hemos mencionado, es el conjunto de estructuras y circuitos en el cerebro que está muy relacionado con los trastornos de la conducta. Es posible, entonces, que la presencia de un mayor número de estos receptores sea responsable de la hiperfunción de estas sinapsis y desempeñe un papel importante en la aparición de la esquizofrenia.

Otros argumentos en apoyo de la hipótesis de la hiperfunción del sistema dopaminérgico como causante de la esquizofrenia son las observaciones hechas en individuos adictos a las anfetaminas. Estas

drogas, como se verá en el próximo capítulo, actúan inhibiendo los transportadores de las catecolaminas, entre ellas la dopamina, con lo cual se incrementa el tiempo que permanecen activas las sinapsis dopaminérgicas. Recuérdese que por la acción de estos transportadores es posible que una vez que se estableció la comunicación entre las neuronas, a través de la interacción neurotransmisor-receptor, el exceso del neurotransmisor sea eliminado de los sitios próximos al receptor. En el caso de los adictos a las anfetaminas, estos transportadores no cumplen su función, con lo cual se incrementa la eficiencia de la comunicación de las neuronas que usan la dopamina, es decir, se produce un funcionamiento excesivo de estas sinapsis. En muchos individuos que consumen anfetaminas en dosis elevadas y por periodos prolongados se detectan alteraciones en la conducta indistinguibles de la esquizofrenia, lo cual puede considerarse como un argumento en apoyo de que una hiperfunción de las sinapsis dopaminérgicas causa cuadros clínicos de esquizofrenia.

Las investigaciones recientes sobre el tema han señalado otra posible causa del excesivo funcionamiento de los sistemas dopaminérgicos. Se ha considerado la posibilidad de que el defecto primario no sea en las sinapsis dopaminérgicas en sí mismas, sino en una función defectuosa de las sinapsis glutamatérgicas, es decir las que usan el ácido glutámico como neurotransmisor, las cuales podrían excitar con exceso a las dopaminérgicas, dando como resultado la hiperfunción de éstas. En este caso, los antagonistas de estos transmisores excitadores podrían ser de utilidad en el tratamiento de la esquizofrenia. Estos aspectos están apenas comenzando a ser explorados.

## EL AUTISMO

Entre los padecimientos que afectan la conducta, tal vez uno de los más patéticos, por varias razones, es el autismo. Estas razones son las siguientes: 1) afecta a niños de corta edad, 2) posiblemente es una de las alteraciones de la conducta de las que menos se conoce y 3) no existe a la fecha ninguna posibilidad de alivio. El padecimiento se presenta con una incidencia de uno a cinco por cada 10 000 individuos y es, por lo menos, cuatro veces más común en los niños que en las niñas.

Los síntomas que permiten el diagnóstico del autismo están bien identificados. El padecimiento se caracteriza por una clara incapacidad para desarrollar conductas emotivas y relaciones sociales normales. En los casos más severos es evidente que el niño se encuentra totalmente desconectado de los otros individuos, incluyendo por supuesto sus familiares más cercanos. Cuando son pequeños se resisten activamente a establecer el menor contacto con otros niños o con adultos. Más adelante, su reacción ante posibles interacciones con otras personas se vuelve quizá menos violenta, pero es igualmente firme. Es importante señalar que este padecimiento difiere claramente de la esquizofrenia, sea del tipo juvenil o de la que se presenta en la edad adulta, a pesar de que en

ambos tipos de padecimiento se expresa un claro rechazo a las relaciones sociales. Los autistas, a diferencia de los esquizofrénicos, no presentan nunca alucinaciones ni deformaciones en la percepción de su propia personalidad.

Los niños autistas presentan con frecuencia una selección muy reducida de los objetos del ambiente a los que prestan su atención (ya mencionamos que los sujetos no despiertan su interés en absoluto), pero, en cambio, el interés por algunos de ellos es tan intenso que pueden, por ejemplo, pasar horas mirando una llave abierta por la que cae el agua o tocando las aristas de un cubo. Otro tipo de conducta similar, en este sentido, es que la evidente indiferencia del niño autista por la mayor parte de lo que le rodea puede, en un momento dado, transformarse en un cuadro de profunda alteración emocional causado por una modificación trivial en su entorno, como por ejemplo un cambio en la posición de un mueble o de algún objeto en su cuarto. La reacción es, por supuesto, totalmente desproporcionada y, en la mayor parte de los casos, impredecible.

Otra característica típica del autismo es la alteración del lenguaje que generalmente consiste en el empleo de inflexiones desusadas en la entonación, sea que tenga un carácter monótono o, por el contrario, bruscas elevaciones y disminuciones de tono. También puede caracterizarse por continuas repeticiones o por la falta del uso de pronombres. En una proporción elevada de casos, pero no siempre, el cuadro autista se presenta asociado a retraso mental más o menos severo. En pocos casos, los individuos afectados por el padecimiento tienen una inteligencia normal o aun superior al promedio. Algunos de ellos muestran una habilidad extraordinaria para realizar operaciones matemáticas muy complejas, independientemente de que su nivel de inteligencia en general sea normal o aun subnormal.

Desafortunadamente, no se cuenta todavía con casi ningún tipo de prueba que permita relacionar este padecimiento con una alteración en la función nerviosa. No se observan modificaciones anatómicas en el cerebro del tipo de las que se detectan con estudios de tomografía. No existen desviaciones aparentes en los individuos con este padecimiento en los niveles de neurotransmisores o sus **metabolitos** en el líquido cefalorraquídeo, en la orina o en el plasma (aunque parece que en los pacientes autistas podría existir una mayor concentración de serotonina en las plaquetas, las células de la sangre encargadas de la coagulación). También se ha considerado la posibilidad de que un desarreglo en la función de neurotransmisores, conocidos genéricamente como péptidos, esté vinculado con el desarrollo de la enfermedad, pues, en algunos casos, los antagonistas de estos compuestos, como la naloxona, parecen tener un efecto positivo sobre algunos de los síntomas del autismo.

El hecho de que la incidencia del padecimiento sea claramente mayor en los varones que en las niñas, sugeriría una alteración

genética asociada con el cromosoma X (que es el que distingue a los individuos del sexo masculino de los del femenino en términos genéticos), pero no hay indicios de alteraciones en el patrón cromosómico hasta la fecha. Sin embargo, el hecho de que la incidencia de autismo en gemelos homocigóticos sea claramente superior a la de los gemelos fraternos o a la de los hermanos, en general, sustenta la hipótesis de que el trastorno pueda tener un contenido genético.

## VI. LA ILUSIÓN EFÍMERA

### EL CARÁCTER, LA PERCEPCIÓN DE LA VIDA, CAMBIAN CON LAS DROGAS PERO POR CORTO TIEMPO Y A ALTÍSIMO COSTO

UNO DE LOS PROPÓSITOS de este libro es revelar al lector que muchos de los rasgos de lo que llamamos carácter, personalidad, modo de ser o estado de ánimo, tienen su fundamento en el cerebro, que son el resultado de la función de circuitos neuronales y de moléculas químicas y que se manejan del mismo modo y con las mismas bases que todas las otras funciones del individuo. Sin embargo, es fácil imaginar que la organización y el funcionamiento de los mecanismos cerebrales que intervienen en los procesos relacionados con la emoción y la conducta son más complejos y elaborados que aquellos asociados con funciones relativamente sencillas y estereotipadas, como son ver, caminar o hablar, por ejemplo. Un aspecto importante a considerar dentro de esta complejidad es que los estímulos que regulan el funcionamiento de los mecanismos moleculares relacionados con la conducta, aunque provienen igualmente del exterior —como la luz o el sonido para las funciones visuales o auditivas— son, en este caso, mucho más sutiles, complejos y de una variedad casi infinita y continuamente cambiante. Así, un individuo puede aumentar o disminuir su sentimiento de autoestima de acuerdo con los resultados inmediatos de su trabajo en una jornada, con las palabras estimulantes de un colega o con las manifestaciones de afecto de las personas cercanas a él. Asimismo, lo que podríamos llamar el estado basal de cada individuo es distinto. Para algunos de carácter pesimista, por ejemplo, será necesario un mayor o más frecuente estímulo para llegar al mismo umbral de reacción que para un individuo naturalmente optimista.

Una de las demostraciones más claras y directas de lo que acabamos de mencionar es el uso y el efecto de las drogas psicotrópicas, así llamadas porque justamente inducen cambios en la "psique", es decir, en las funciones nerviosas consideradas como superiores. Uno de los rasgos de la sociedad actual es el empleo de fármacos de muy distinto tipo, precisamente para modificar más o menos a voluntad las características de la personalidad y la relación de los individuos con su entorno. En una sociedad en la que las presiones se han vuelto cada vez mayores, en la que se exige cada

vez más del individuo, en la que la competencia demanda esfuerzos ilimitados, las personas viven en un estado de extrema tensión. El resultado es que cada vez más se recurre a las drogas como un mecanismo para enfrentar, supuestamente con mejores armas, el continuo reto social, o bien, por el contrario, para evadir una realidad que se ha vuelto inmanejable. Así, hay drogas tranquilizantes para combatir el estrés, las hay estimulantes para aumentar la capacidad de trabajo, para combatir la depresión hacia un mundo irreal de sueños y alucinaciones.

Tomemos un ejemplo de cómo una de estas drogas modifican el carácter de los individuos. Suministremos a un sujeto, en el desayuno, una pastilla que contiene anfetaminas. A los pocos minutos ya experimentará con claridad los efectos de esta droga. Se sentirá lleno de energía, que se manifiesta tanto en los aspectos estrictamente físicos como en la capacidad para emprender cualquier tarea. Sentirá que no hay situación, por complicada que sea, que no pueda resolver y conocerá el orgullo de los triunfadores. En el trabajo encontrará que, en efecto, su capacidad de concentración ha aumentado y que puede permanecer por más tiempo alerta y en plenitud de sus facultades. Lo que esto indica es que un compuesto químico puede transformar nuestra percepción de la vida, puede cambiar nuestro estado de ánimo y, aún más, puede cambiar la opinión que tenemos de nosotros mismos. Por supuesto, como dice la frase que encabeza este capítulo, ésta es una ilusión efímera. El efecto de la droga durará sólo un tiempo, cada vez más corto, y la cantidad de estimulante requerido para obtener este mismo efecto será cada vez mayor. Además, al desaparecer los efectos de la droga, el sujeto caerá en estados letárgicos y depresivos, de los que deseará salir acudiendo al recurso de la droga. El círculo vicioso se ha establecido.

## LO QUE SABEMOS ACERCA DE LOS MECANISMOS DE ACCIÓN DE LAS DROGAS

Las llamadas drogas psicotrópicas o psicoactivas, es decir, aquellas que afectan la conducta, tienen efectos distintos y también diferentes mecanismos de acción. En general, las drogas psicoactivas pueden agruparse en: 1) estimulantes 2) con efectos combinados euforizantes, depresores y de cambios en la percepción sensorial, y 3) alucinógenas. Las drogas con efectos estimulantes son la cocaína y las anfetaminas. En el grupo 2 se incluyen la fenilclidina, los **opiáceos**, morfina y heroína, y la marihuana; y en el grupo 3 de las drogas las alucinógenas se consideran la **psilocibina**, la **mescalina** y el **LSD**.

El avance de la investigación en neurobiología ha permitido conocer con cierta precisión los mecanismos a través de los cuales actúan algunas drogas. Se emplean desde sistemas *in vitro*, aislando las terminaciones sinápticas o las membranas que contienen los receptores postsinápticos, o bien empleando células nerviosas en cultivo. Este último es un procedimiento muy útil para el estudio de

la acción de los fármacos. Las células se extraen del cerebro de animales muy jóvenes o aun en estado fetal, se dispersan y se siembran en platos de plástico. Si se les proporciona un ambiente adecuado, estas células pueden mantenerse vivas durante días o aun semanas. Con tratamientos apropiados puede eliminarse, por ejemplo, la población de células gliales y dejar solamente un tipo de neuronas, o a la inversa. Otro enfoque experimental muy utilizado para conocer los mecanismos de acción de las drogas es la capacidad que tienen los animales del laboratorio, por ejemplo la rata o el ratón, o el mono, para aprender un mecanismo sencillo que les permita autoadministrarse algún tipo de droga, incluyendo el alcohol, tanto por vía oral como intravenosa. Este tipo de estudios conductuales ha permitido avanzar, como veremos más adelante, en muchos aspectos importantes acerca del conocimiento de los mecanismos y los sitios de acción de las drogas, así como examinar el efecto de fármacos con potencialidad para contrarrestar los mecanismos responsables de la adicción.

## TOLERANCIA, ADICCIÓN Y SÍNDROME DE ABSTINENCIA

Estas tres características forman parte del conjunto de efectos asociados con el consumo de drogas. La **tolerancia** es una característica bien conocida de las drogas psicoactivas. Consiste en la necesidad de incrementar sucesivamente la cantidad de droga administrada para obtener el mismo efecto. La tolerancia se desarrolla después del uso frecuente de las drogas, aunque su intensidad varía para las distintas drogas, así como para los distintos efectos de la misma droga. Generalmente no se presenta cuando las drogas son consumidas sólo ocasionalmente. La tolerancia en las drogas psicoactivas, en particular con los opiáceos (morfina y heroína), puede ser muy grande, llegando a requerirse concentraciones de 10 a 30 veces mayores para obtener los efectos experimentados en las etapas iniciales del consumo de la droga.

La **adicción** es la necesidad que experimenta el individuo, que puede ser física y emocional, de recibir una droga. En realidad, la separación entre dependencia física y emocional es artificial, ya que ambas tienen su origen en el cerebro, aunque muy probablemente sus mecanismos sean distintos.

El **síndrome de abstinencia** es el conjunto de manifestaciones orgánicas y conductuales que se presentan cuando un individuo que ha estado consumiendo en forma crónica una droga, interrumpe su uso bruscamente.

Actualmente se considera que estas características, tolerancia, adicción y síndrome de abstinencia, son una manifestación de la plasticidad de las neuronas, es decir de su capacidad de adaptarse a condiciones nuevas, en este caso, la presencia en el cerebro de una sustancia extraña. Estos fenómenos serían, en consecuencia, el resultado de una adaptación de las neuronas a un estímulo aplicado en forma sostenida, en este caso la droga. Es decir, las neuronas se han *acostumbrado* a recibir la droga, y al ya no obtenerla, su

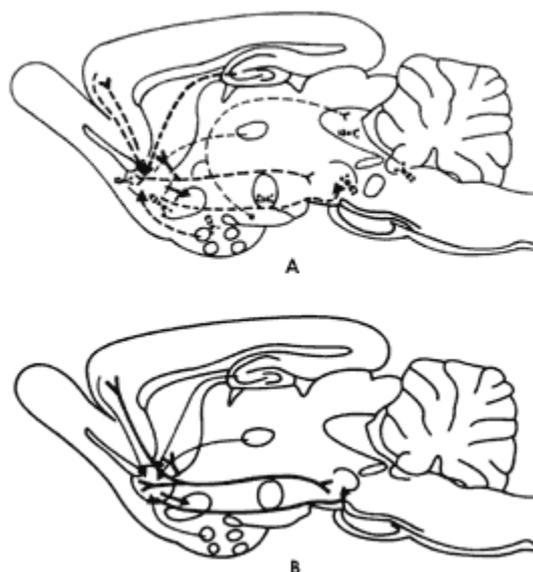
función se ve alterada, provocando, por una parte, una necesidad imperiosa de recibirla de nuevo, y por la otra, en caso de no conseguirla, una serie de trastornos tanto físicos como emocionales. La dificultad para interpretar esta característica de las drogas es que no se han encontrado cambios claros en sus mecanismos de acción que permitan explicar el fenómeno adictivo. La llamada *adicción psicológica* sería más fácil de explicar considerando que se trata de una afición hacia un estímulo, en este caso placentero, de tal manera intenso que se convierte en necesidad y al cual el individuo no quiere renunciar o bien, que la ausencia de la droga produce en el individuo un estado tan negativo que está dispuesto a hacer casi cualquier cosa con tal de no experimentarlo. El mecanismo celular y molecular responsable de estas características de las drogas no se conoce por completo, pero parece ser que intervienen mecanismos de adaptación de las neuronas, posiblemente un cambio en el número de receptores a las drogas o en la afinidad de la droga por el receptor, o ambos. Sin embargo, esta explicación no parece ser suficiente para ilustrar la fuerte adicción a las drogas, por lo que la búsqueda de las bases celulares y moleculares de la adicción debe ser una prioridad de la investigación en este campo. En este sentido se ha manejado la teoría de que la influencia del medio externo desempeña un papel esencial en la adicción; por ejemplo, que un individuo se refugia en las drogas como un escape a un entorno difícil, agresivo o conflictivo y que la incapacidad para soportar estas situaciones lo hace recurrir sistemáticamente al alivio temporal que proporcionan las drogas. Es indudable que situaciones de esta naturaleza pueden ser la causa primaria para buscar un escape en el consumo de las drogas. Pero ciertamente esto no es suficiente para generar adicción. Una prueba de ello es que el fenómeno de adicción se presenta en animales del laboratorio, como la rata o el ratón, los cuales, hasta donde sabemos, no tienen conflictos familiares, problemas de inseguridad personal o situaciones de extrema tensión.

Tomemos a uno de estos roedores, que ha sido habituado por cientos de generaciones a vivir en lo que se llama un bioterio, es decir una casa de animales. En los laboratorios de investigación estos bioterios no son ciertamente lugares desagradables. En muchos de ellos la temperatura se mantiene constante, el ciclo de luz-oscuridad está también controlado —nada de sólo tres horas de luz como tienen que sufrir en ciertas épocas del año los seres humanos que habitan las zonas cercanas a los polos del planeta—, la humedad está también controlada y el aire circulante está libre de contaminantes, a diferencia otra vez de los seres humanos conglomerados en las grandes ciudades. Las ratas y ratones de estos bioterios reciben alimentación de la mejor calidad, a horarios regulares, agua *ad libitum* y se tiene cuidado de atender sus exigencias en materia de acoplamiento sexual. Como no han sabido nunca lo que es la libertad —con todas sus consecuencias— (recuerdo el cuento leído en mi infancia sobre la rata de campo y la rata de la ciudad), podemos presumir que no sufren por esta

carencia y que su vida es definitivamente placentera. Pues bien, tomemos a uno de estos animalitos y enseñémosle que al oprimir una palanca, cosa que aprenden con facilidad, recibirá un poquito de alguna de las drogas de las que nos ocuparemos más adelante. La infusión de la droga puede hacerse directamente en alguna región del cerebro que quiera estudiarse o a través de la circulación sanguínea, para lo cual previamente deberá implantarse en el roedor una pequeña cánula. Se dirá que estas manipulaciones pueden causar en el animal un estado de ansiedad, sin embargo, estos procedimientos se llevan a cabo, por supuesto, bajo anestesia. Por otra parte existen siempre los animales control, es decir; aquellos a los que se les hicieron exactamente las mismas manipulaciones, pero que en lugar de recibir la droga al oprimir la palanca, recibirán sólo un poco de suero. Estos últimos muy pronto se mostrarán totalmente desinteresados y no volverán a oprimir la palanca ni por equivocación. Los otros, sin embargo, lo harán con muchísima frecuencia. La infusión de la droga ha causado entonces un proceso de adicción, física y emocional (es decir; de una sensación placentera al recibir la droga o extremadamente desagradable al no recibirla), de tal intensidad, que el animal ya no está dispuesto a prescindir de la droga. Se ha registrado que una rata puede presionar la palanca frenéticamente hasta 150 veces en forma continua para obtener una sola infusión de cocaína.

Este tipo de experimentos ha proporcionado también información muy importante acerca de los mecanismos y los sitios en el cerebro donde actúan las drogas psicoactivas. Se ha visto que el interés de los animales de experimentación por recibir la droga es claramente diferente en intensidad si la infusión se hace en distintas partes del cerebro; y para un buen número de drogas de las que consumen los seres humanos se ha podido observar que al hacer llegar la droga a algunas áreas del cerebro, el interés de los animales es mucho mayor que si la droga llega a otras áreas. Es decir, existen determinadas neuronas localizadas en ciertas zonas del cerebro que producen la sensación, cualquiera que ésta sea, que hace que los animales insistan continuamente en recibir la droga, es decir que se vuelvan adictos a ella.

La figura VI.1 ilustra los circuitos cerebrales mayormente vinculados con los fenómenos de adicción a los opiáceos (A) y a la cocaína y a las anfetaminas (B). Para casi todas las drogas se reconoce la intervención del sistema límbico (capítulo I, figura I.4).



**Figura VI.1. Circuitos neuronales sensibles a los opiáceos (A) y a las anfetaminas y cocaína (B). El mapa de estos circuitos se estableció de acuerdo con la localización de los mecanismos de infusión a ratas entrenadas para autoadministrarse la droga pisando una palanca. El esquema es de un corte sagital del cerebro y las líneas gruesas y punteadas muestran el recorrido de las vías nerviosas sensibles a las drogas.**

Con este tipo de experimentos se ha podido demostrar que existe una muy buena correlación entre la adicción observada en los seres humanos por cierto tipo de drogas y el interés de los animales de experimentación por autoadministrarse estas mismas drogas. Así, por ejemplo, hay una clara adicción de la rata por drogas del tipo de las anfetaminas, la cocaína y la morfina, mientras que no hay tal efecto, o éste es mucho menor, en el caso de la marihuana. Estas investigaciones abren un panorama muy amplio para, mediante el progreso de la farmacología, poder contar algún día con sustancias que contrarresten esta adicción y así poder controlar situaciones que se hubieren vuelto inmanejables. Es importante, pues, en este sentido, que junto con los programas de ayuda de tipo social y de prevención de situaciones difíciles, se impulse casi con la misma importancia el desarrollo de la investigación en los laboratorios de neurobiología.

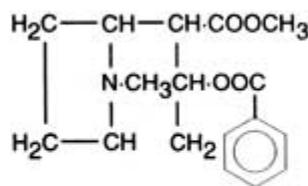
Pasemos ahora a describir en forma más detallada cuáles son los efectos de las drogas, a nivel de sus mecanismos de acción en las neuronas.

## DROGAS CON EFECTOS ESTIMULANTES

### *Cocaína*

La cocaína se extrae del árbol de la coca, que crece principalmente en Bolivia y Perú (figura VI.2). Ya desde los tiempos prehispánicos, los nativos del Perú utilizaban la hoja de coca como un recurso para luchar contra el hambre y la fatiga. Hacia mediados del siglo XIX la

coca se introdujo en Europa y posteriormente a Estados Unidos. En 1863, un químico corso, Angelo Mariani, patentó una combinación de vino y extracto de coca (el vino Mariani) que pronto se convirtió en una de las bebidas más populares. El vino Mariani se recomendaba "... como un vigorizante de las funciones cerebrales, promotor de la salud y la longevidad..." , y algunas otras excelentes cualidades (figura VI.3). A partir del extracto crudo de la hoja se obtiene el producto purificado, clorhidrato de cocaína, cuya fórmula química se muestra en la figura IV.2. La cocaína, en forma de clorhidrato, se administra por inhalación, inyección o ingestión. La cocaína en forma de base libre, es decir, sin el clorhidrato, y mezclada con alcohol (*crack*) es volátil, y puede así administrarse por inhalación. Independientemente del procedimiento de administración utilizado, cuando la cocaína llega al cerebro produce en el sujeto un notable cambio en su estado de ánimo, caracterizado por un estado eufórico. El individuo experimenta una sensación de intensa satisfacción, se siente lleno de energía, con enorme confianza en sí mismo, amigable, comunicativo. Siente menor necesidad de sueño o alimento y puede permanecer extremadamente activo durante periodos mucho mayores de los que acostumbra en ausencia de la droga. Al terminar su efecto, la droga produce una situación opuesta, caracterizada por depresión, irritabilidad y cansancio. Para continuar en estado eufórico, el individuo requiere de sucesivas aplicaciones de la droga, en dosis cada vez mayores (tolerancia). El consumo exagerado tiene efectos claramente tóxicos que llevan a estados letárgicos y depresivos. El uso crónico de la droga o la repetición de un estado agudo de intoxicación puede generar un cuadro psicótico caracterizado por sentimientos hostiles y paranoia, el cual, hasta el momento, parece ser de larga duración aunque no puede afirmarse todavía si es irreversible.



**Figura VI.2. Arbusto y estructura química de la cocaína.**

**VIN MARIANI,**



Mariani Wine, gives power to the brain, strength and elasticity to the muscles and richness to the blood. It is a promoter of good health and longevity. It makes the old young, keeps the young strong. Mariani Wine is indorsed by more than 8,000 American physicians. It is specially recommended for General Debility, Overwork, Profound Depression and Exhaustion, Throat and Lung Diseases, Consumption and Malaria.

My health and vitality I owe to Vin Mariani; when at times unable to proceed a few drops give me new life. It is delicious. I proclaim Vin Mariani the king of all tonic wines.  
SARAH BERNHARDT.

**Are You Worn Out?**  
TRY

**VIN MARIANI**

**MARIANI WINE,**  
The World Famous Tonic  
for Body and Brain.

Mariani Wine is invaluable for overworked men, delicate women and sickly children. It stimulates, strengthens and sustains the system, and braces body and brain.

**VIN MARIANI AT THE SODA FOUNTAIN.**  
A most refreshing, cooling, and at same time strengthening, drink is Vin Mariani taken with carbonic or soda water. Specially recommended for overworked business men, ladies when shopping, brainworkers, and all who are debilitated. It overcomes fatigue, and is helpful in the many winter complaints.

Vin Mariani taken with chopped ice served for its also most refreshing, and renders beneficial and is especially during hot or debilitating weather.

**SPECIAL OFFER.**—To those who will kindly write, enclosing the subscription to MARIANI & CO. 51 West 15th Street, New York City, will be sent, free, book containing portraits with addresses of Emperors, Kings, Princes, Cardinals, Archbishops and other distinguished personages endorsing Vin Mariani.

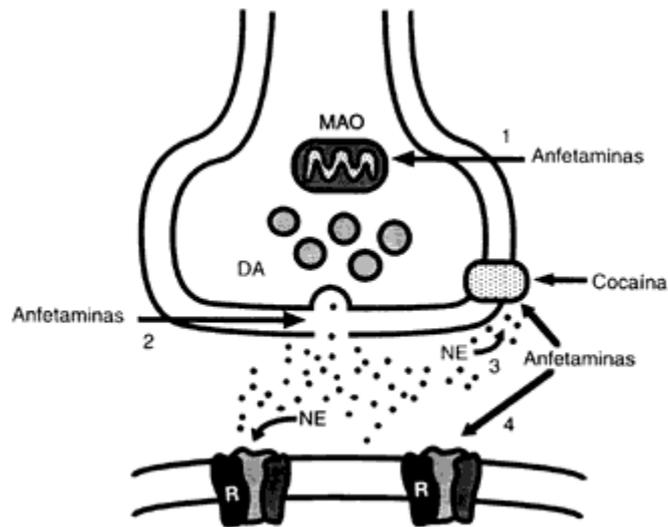
Vin Mariani is certainly unequalled as the most effective and at the same time, pleasant tonic.  
ADA REYAN.

Sole U.S. Distributors: H. J. Heinz Co., 1000 Market St., Philadelphia, Pa.

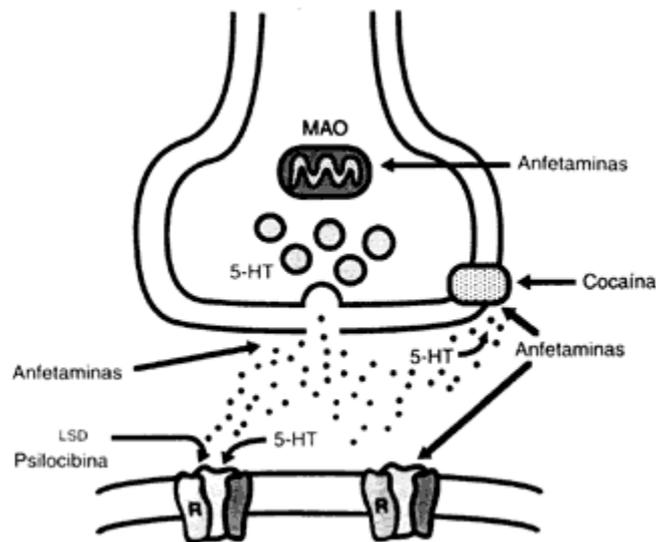
Figura VI. 3. Cartel de propaganda del vino Mariani que contenía un extracto de coca, donde se exaltan sus propiedades, junto con un comentario elogioso de la actriz Sara Bernhardt.

A nivel neuronal los efectos de la cocaína recientemente han sido objeto de numerosas investigaciones. De ellas se ha concluido que la cocaína actúa en las sinapsis que utilizan aminas biogénicas (dopamina, norepinefrina y serotonina [5-HT]), en particular, con un efecto inhibitor muy potente sobre la recaptura de la dopamina y, en menor medida, de la norepinefrina y la serotonina (figuras VI.4 y VI.5). Recordemos que los neurotransmisores, luego que han actuado para comunicar las neuronas, deben ser eliminados de su sitio de acción. Si esto no ocurre, el neurotransmisor sigue actuando, lo que da como resultado una función sostenida de las sinapsis en las que actúa y, por ende, una hiperfunción de estas sinapsis. A causa de estas observaciones, actualmente los

investigadores estudian con detalle la estructura y las características de estos transportadores, con la idea de sintetizar compuestos que puedan competir con la cocaína, impidiendo su unión con el transportador, pero que después permitan que el transportador cumpla con su función natural de eliminar el neurotransmisor de la sinapsis.



**Figura VI.4. Las anfetaminas y la cocaína modifican la comunicación entre las neuronas que usan la dopamina (DA) y la norepinefrina (NE) como neurotransmisores. La figura ilustra el sitio de acción de las drogas a nivel de la sinapsis.**



**Figura VI.5. Las anfetaminas y la cocaína también actúan a nivel de la comunicación entre las neuronas que utilizan la serotonina (5-hidroxitriptamina) como neurotransmisor. Estas neuronas son, asimismo, el sitio donde actúan las drogas alucinógenas LSD y psilocibina.**

Mediante los experimentos de administración de cocaína en animales, como los que acabamos de describir, así como el estudio de las estructuras cerebrales a las que se une la cocaína (marcada con un isótopo radiactivo para poderla detectar), se ha concluido

que las sinapsis cuya función se altera por los efectos de la cocaína parecen estar localizadas en el sistema límbico (véase el capítulo I). Estas estructuras están relacionadas con los centros de regulación del sueño, del apetito y con aquellas funciones menos definidas y relacionadas con patrones emotivos como la autoestima, la capacidad de comunicación con los demás, o con funciones intelectuales, como la capacidad de concentración, de atención y de alerta. Además de estos circuitos, existe también un efecto en vías asociadas con el movimiento (figura VI.1).

### Anfetaminas

Estas sustancias, a diferencia de muchas drogas psicoactivas, no se encuentran en la naturaleza sino que fueron creadas en el laboratorio. Las anfetaminas se sintetizaron originalmente como resultado de investigaciones encaminadas a buscar un reemplazante sintético de la efedrina (figura VI.6), sustancia que tiene un amplio uso como broncodilatador. Las anfetaminas tuvieron un empleo generalizado en la década de los cincuenta como parte de los regímenes para adelgazar, por su potente efecto anoréxico, es decir, como supresor del apetito. En general, los efectos de las anfetaminas son muy similares a los de la cocaína. Actúan a nivel de los centros reguladores del sueño y del apetito, y sus efectos sobre la conducta también son muy similares a los que produce la cocaína. Igualmente, las anfetaminas causan adicción y su uso continuo genera una psicosis muy similar a la esquizofrenia paranoide.



**Figura VI.6. Estructura química de la anfetamina y la efedrina. La primera se sintetizó en el laboratorio durante pruebas en las que se trataba de encontrar un reemplazante sintético de la efedrina, un broncodilatador contenido en las plantas del género *Ephedra* conocidas como "mahuang".**

A nivel sináptico, las anfetaminas tienen, como la cocaína, efectos en las sinapsis que emplean las catecolaminas como neurotransmisores (dopamina, DA, norepinefrina, NE y serotonina, 5-HT). La acción de las anfetaminas ocurre a varios niveles (figuras VI.4 y VI.5): 1) inhiben la monoaminoxidasa (MAO) que es la enzima que degrada estas aminas. Al estar inhibida la enzima, las aminas no se destruyen y la neurona se llena del neurotransmisor que comienza a fugarse hacia la sinapsis, 2) aumentan la liberación de los neurotransmisores que están almacenados en las vesículas, 3) inhiben la recaptura de las aminas, al igual que la cocaína y 4) activan el receptor.

Todos estos efectos hacen que la sinapsis esté más llena y por más tiempo con las aminas y, además, como el receptor está activado, el resultado final es un hiperfuncionamiento de la sinapsis (figuras VI.4 y VI.5). En la figura VI.4 se ilustran los efectos de las anfetaminas en la norepinefrina (NE) y en la figura VI.5 en la serotonina (5-HT).

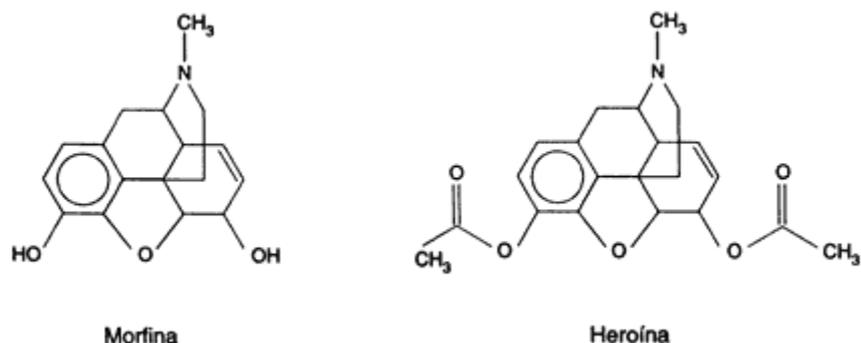
Las acciones de las anfetaminas se localizan en los mismos circuitos neuronales que se afectan por la cocaína (figura VI.1B).

### *Fenilciclídina*

Ésta es también una droga sintética utilizada inicialmente por sus propiedades relajantes como tranquilizante para monos. Su efecto como relajante muscular está mediado a través de los receptores de la acetilcolina en las sinapsis que conectan los nervios con los músculos. Su empleo como droga psicoactiva, bajo el nombre de *polvo de ángel* o simplemente *polvo*, se debe a sus acciones en el sistema nervioso central que le confieren propiedades estimulantes y alucinogénicas. Modifica la calidad de la percepción sensorial y de la relación sexual. Estos efectos ocurren por la interacción de la fenilciclídina con los receptores de la norepinefrina. Los efectos adversos de esta droga incluyen desde problemas de psicosis, similares a los producidos por las anfetaminas, hasta la muerte por paro respiratorio. Además, la fenilciclídina atraviesa la barrera placentaria y puede causar daño cromosómico en los embriones.

### *Los opiáceos*

Los opiáceos son las drogas psicoactivas cuyo consumo es el más antiguo. La resina obtenida de la adormidera contiene opio, morfina y codeína. El principio activo de los opiáceos es la morfina. La heroína (diacetylmorfina) se sintetiza clandestinamente a partir de la morfina. Su efecto es más potente y llega más rápido al cerebro (figura VI.7). Además de su acción como psicoactivo, la morfina es probablemente el mejor analgésico conocido. De hecho, su uso en este sentido en la clínica, durante la Primera Guerra Mundial, llevó a conocer sus propiedades como droga psicoactiva y adictiva, al observarse la dependencia que generaba en los soldados a quienes se les había administrado como analgésico. La morfina produce una sensación placentera de bienestar y euforia. Además, según los experimentos en animales, mencionados en la sección precedente, las zonas del cerebro sensibles a estos efectos de los opiáceos (figura VI.1A) son comunes, en parte, a las anfetaminas y a la cocaína (líneas negras, figura VI.1.B), pero no son por completo iguales (líneas punteadas).



**Figura VI.7. Estructura química de la morfina. La sustitución de los hidrógenos de los grupos  $OH$  por el grupo  $CH_3-C=O$  convierte a la morfina en heroína, un compuesto con mayor potencia como estimulante.**

Los estudios acerca de las acciones de la morfina condujeron al descubrimiento de un grupo muy importante de neurotransmisores, los neuropéptidos, algunos de los cuales, los llamados opioides, para distinguirlos de las drogas a las que se llama opiáceos, tienen la función natural de controlar el dolor y pueden también participar en la generación de sensaciones naturales de euforia. Algunos de estos opioides se llaman endorfinas, es decir, morfina endógena o interna. La morfina no es un compuesto que se forme en el organismo del hombre y, sin embargo, al actuar como analgésico o como generador de euforia lo hace a través de un receptor que si existe en el organismo humano. El conocimiento de los receptores de la morfina ha avanzado notablemente y se han descrito hasta ahora varios tipos de receptores identificados con las letras griegas  $\mu$ ,  $\delta$ ,  $\kappa$  y  $\sigma$ . Para actuar como analgésico, la morfina interactúa particularmente con los receptores  $\mu$  y  $\kappa$  que son aquellos con los que normalmente interactúan las endorfinas para controlar el dolor. Esta interacción ha sugerido una hipótesis para explicar las características del síndrome de abstinencia a la morfina, que es quizá uno de los más dramáticos y que involucra un componente importante de dolor. En general, como ya se mencionó en párrafos anteriores, las manifestaciones que se producen en condiciones de abstinencia son el resultado de la adaptación del individuo, y en particular de las células nerviosas, a la presencia en su organismo de compuestos que, aunque le son ajenos, tienen un parecido con sustancias que él mismo elabora y que generalmente participan en la generación de patrones conductuales. Esto es particularmente cierto en el caso de la morfina, debido a la participación de las endorfinas que describimos antes en los mecanismos normales del control del dolor. Se considera que si el sujeto recibe morfina externamente, en forma crónica, su organismo deja de producir las "morfina naturales", es decir, las endorfinas, ya que éstas le están llegando de fuera y puesto que estas endorfinas son las que normalmente están controlando el dolor a través de la interacción con los receptores de las endorfinas, cuando este aprovisionamiento cesa súbitamente, los circuitos a cargo del control del dolor no funcionan adecuadamente por falta del transmisor, que en esas condiciones ni se forma en el organismo ni llega de afuera. Es necesario que pase cierto tiempo para que el organismo restaure su

capacidad de síntesis de estos neurotransmisores y desaparezca al menos el componente del dolor del síndrome de abstinencia. Algunos de los síntomas de abstinencia, como incontinencia fecal y urinaria, y salivación, sugieren que los opiáceos interactúan también con receptores de los neurotransmisores en músculos y glándulas situadas fuera del cerebro.

Los opiáceos tienen, además de efectos analgésicos, claros efectos psicoactivos caracterizados por sensaciones de bienestar y ensoñación, lo que no interfiere con un desempeño casi normal del individuo. Después de un tiempo de uso de estas drogas, los síntomas de adicción, tolerancia y síndrome de abstinencia son evidentes y éstos sí llevan a cambios conductuales muy importantes. Ya que, como sabemos, las catecolaminas parecen ser responsables de las modificaciones de la conducta causadas por la mayor parte de las drogas, se ha pensado que los efectos de los opiáceos pudieran estar también vinculados con cambios en la actividad de las sinapsis en las que intervienen estas aminas. Existen experimentos que favorecen esta posibilidad, pues algunas sinapsis que utilizan la dopamina están influidas por cambios en la función de los receptores a los opiáceos, en particular en los circuitos descritos en la figura VI.1.A, que sabemos que están asociados con el efecto de otras drogas y con cambios en los patrones de conducta.

Los receptores tipo  $\Gamma$  parecen ser los que intervienen en los efectos psicoactivos de los opiáceos. Los efectos tóxicos de sobredosis de heroína o morfina pueden ser contrarrestados mediante antagonistas de estos receptores, como la naloxona y la naltrexona. Estas sustancias pueden rápidamente revertir los efectos de la sobredosis, pero son en sí mismas, también adictivas.

Los opioides endógenos, es decir; las endorfinas, se liberan como una respuesta compensatoria al ejercicio violento, y se ha supuesto que a esto se debe la sensación de euforia que experimentan los corredores, por ejemplo, después de un periodo prolongado de este ejercicio.

### *Mariguana*

La mariguana es el nombre común de algunas especies del género *Cannabis* (*C. sativa*, *C. indica*) (figura VI.8). Las diversas variedades de mariguana se conocen desde la antigüedad, no sólo por su uso comercial en textiles, sino también por sus efectos psicoactivos. Heródoto consigna su uso y Plinio el Viejo se identifica personalmente como un usuario de la planta con fines **psicotrópicos**. En el siglo XIV ya se testifican edictos de los emires árabes en contra del abuso de la mariguana, y en Europa está documentado su empleo desde el siglo XIX. Los agentes psicoactivos se encuentran distribuidos muy ampliamente en la planta, pero especialmente se hallan concentrados en la flor. El principal producto psicoactivo es el delta-9-tetrahydro-cannabinol (figura VI.9), aunque se sabe que la planta sintetiza un número

muy alto de compuestos, cerca de 60, de estructura parecida a éste. Además, durante el calentamiento generado al fumarse, se originan muchos otros compuestos (más de 400) que pueden contribuir a los efectos del principio psicoactivo principal. El producto resinoso de la mariguana, el *hachís*, contiene mayor concentración de los compuestos psicoactivos. Esta multiplicidad de sustancias activas hace muy difícil el estudio detallado de las acciones de la mariguana a nivel celular.



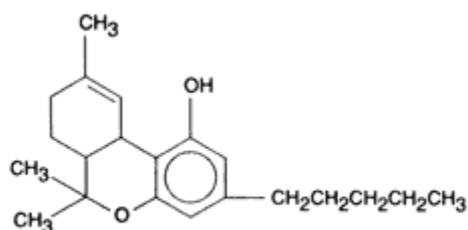
**Figura VI.8. *Cannabis indica*, especie de la que se extrae la mariguana.**

Los efectos de la mariguana varían mucho en los distintos individuos. Dependen también de la vía de administración, la experiencia y las expectativas del sujeto y la vulnerabilidad de cada uno. Además, también influye la cantidad de droga que llega a la sangre según la técnica empleada al fumarla, el contenido de cannabinoides de la muestra y el efecto de las reacciones que ocurren durante la ignición. Sin embargo, en general, el efecto más generalizado de la mariguana es una sensación placentera, de bienestar, y un incremento en la calidad de la percepción a la música y la percepción visual. Se ha descrito también, en forma subjetiva, mayor satisfacción en la relación sexual. En algunos casos, la mariguana puede producir cuadros de ansiedad y temor exagerados. En ocasiones se presentan distorsiones de la percepción visual y auditiva y una pérdida de la sensación del tiempo.

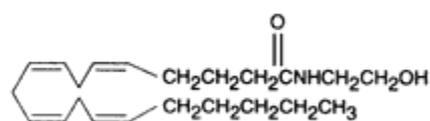
Se ha considerado que el uso frecuente de la mariguana puede producir una falta de motivación, pero un análisis riguroso no ha sustentado esta suposición. Tampoco parece existir una base sólida para suponer que la mariguana puede desencadenar una conducta agresiva. En cuanto al desempeño intelectual, las pruebas no son muy claras tampoco, en el sentido de que la mariguana pueda causar, sea un decremento o un incremento de la capacidades intelectuales de los consumidores. Hasta ahora, los efectos perjudiciales causados por el consumo moderado de la mariguana (una vez al día o menos) parecen no ser muy importantes.

A diferencia de otras drogas, la marihuana no produce un síndrome de abstinencia orgánica, es decir, al interrumpir su consumo no hay alteraciones fisiológicas notables, aunque es posible que exista cierto grado de dependencia psicológica, más fuerte que el simple deseo de experimentar una sensación placentera; el uso continuo de algunas preparaciones como el *hachís* o el aceite de marihuana parecen generar cuadros de dependencia, aun orgánica, más claros que la que se consigue con preparaciones a base de hojas u otras partes de la planta.

A nivel molecular, las acciones de la marihuana también parecen ser muy distintas de las otras drogas a las que nos hemos referido, pues no actúan a través de las sinapsis en las que participan las aminas biogénicas. Recientemente se ha aislado una proteína a la que se une la marihuana que podría funcionar como su receptor, y en los últimos meses se ha descrito un metabolito en el cerebro derivado del ácido araquidónico, la araquidoniletanolamida, conocida también como anandamida (figura VI.9), que podría corresponder a la sustancia natural, es decir; generada en el cerebro a la cual está destinado este receptor.



Tetrahidrocanabinol



Anandamina

**Figura VI.9. Estructura química del tetrahidrocanabinol, el más potente principio activo contenido en la marihuana y de la *anandamida*, la molécula que posiblemente funcione como marihuana natural en el cerebro.**

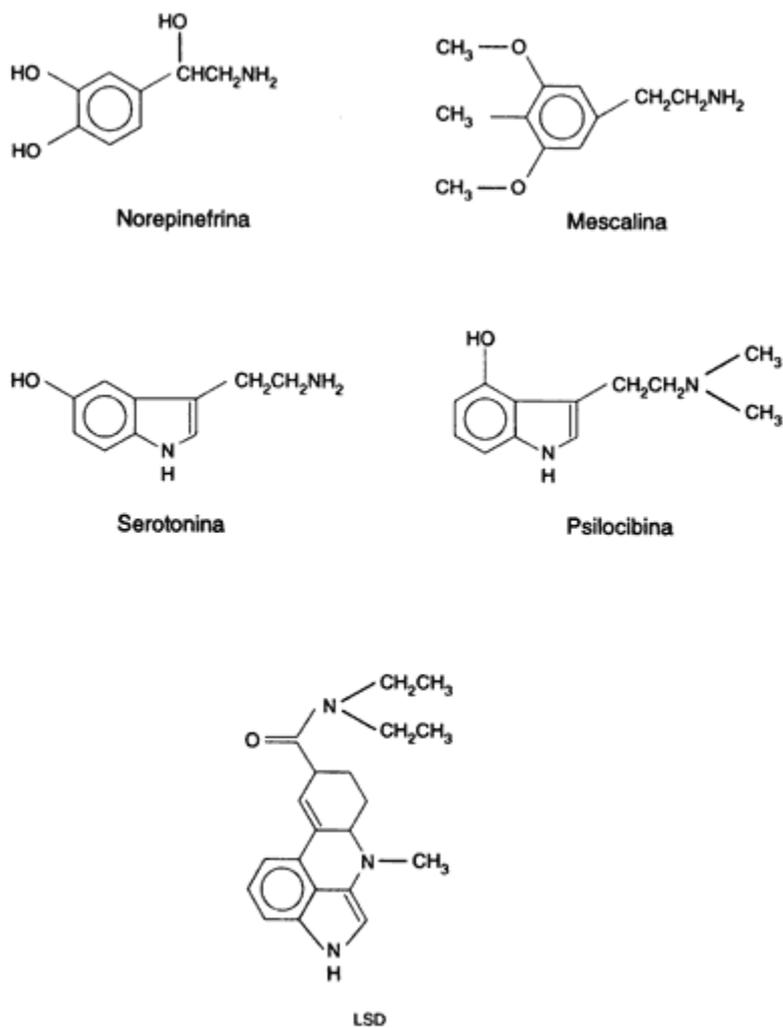
Al comparar las características de la marihuana con otras drogas, como los opiáceos o los estimulantes, resulta claro que la marihuana tiene diferencias esenciales, tanto en sus efectos psicoactivos como en sus características relacionadas con la abstinencia y la adicción, y aun en las consecuencias de su consumo a largo plazo. Es evidente que se trata de un compuesto mucho menos peligroso que los opiáceos o los estimulantes.

### *Drogas alucinógenas*

A mediados de los años cincuenta se hizo público un rito practicado por una mujer cuyo nombre está ahora universalmente asociado con el de las drogas psicotrópicas: María Sabina, curandera de la sierra de Oaxaca. Todavía en nuestros días, muchos años después, a esa región llegan grupos de jóvenes que han reemplazado el afán de aventura de los caballeros andantes o los cruzados por una aventura más personal, explorando sus propias sensaciones y que no está, sin embargo, exenta de peligros. Van en busca de los sucesores de María Sabina y de los famosos hongos alucinógenos. Los efectos psicoactivos de los hongos se documentan desde las crónicas de los conquistadores en las que se describen como elementos rituales entre los indígenas con el nombre de *teonanacatl* (carne de los dioses). Estos hongos pertenecen al género *Psilocina*, del que hay cerca de 15 variedades. La especie *Psilocybe mexicana*, ilustrada en la figura VI.10, es un hongo pequeño, de 5 a 8 cm de largo, con una cabeza oscura de cerca de 2 cm de diámetro. El principio activo contenido en estos hongos es la psilocibina (figura VI. 11). Los efectos de esta droga se caracterizan por alucinaciones visuales y percepción distorsionada del tiempo y el espacio. Se reportan también en algunos casos, particularmente entre las comunidades indígenas, la exacerbación de sentimientos de generosidad y el surgimiento de actitudes extrovertidas. Entre los efectos somáticos más evidentes se cuentan la dilatación de la pupila y, en ocasiones, sensación de náusea, dolor de cabeza y agitación.



**Figura VI.10.** El hongo de la especie *Psilocybe mexicana* contiene la psilocibina, potente droga alucinógena y psicoactiva. (Cortesía del doctor Teófilo Herrera).



**Figura VI.11. Estructura química de las drogas alucinógenas más utilizadas. Nótese la semejanza de sus fórmulas con la de los neurotransmisores naturales norepinefrina y serotonina.**

En la sierra de Chihuahua, los indígenas tarahumaras celebran también un rito durante el cual ingieren un cactus del género *Lophophora* (figura VI.12), que contiene un principio activo con efectos psicotrópicos y alucinógenos, la mescalina. Los efectos de la psilocibina y la mescalina son muy similares; producen taquicardia (aumento de la frecuencia del latido cardiaco), dilatación de la pupila, hipertensión, piloerección (conocido comúnmente como *carne de gallina*), hiperglicemia, aumento de la temperatura, y a menudo también náuseas, temblores y mareos. A nivel psicoactivo, estas drogas producen estados que pueden ir del pánico a la euforia (hay variaciones en la respuesta individual), hipersensibilidad de la percepción visual y auditiva. Los colores se perciben con más brillantes, las texturas más ricas, los materiales más comunes adquieren una particular fascinación. Los efectos a veces no se limitan a acentuar la percepción real de las cosas sino que crean nuevos objetos y puede haber ilusiones de óptica y aun verdaderas alucinaciones. La percepción de los sentidos se mezcla y se tiene la sensación de *oír* los colores y *ver* los sonidos.



**Figura VI.12. El pequeño cactus de la especie *Lophophora williamsii*, conocido comúnmente como peyote, contiene la mescalina, un potente psicoactivo y alucinógeno.**

Un derivado sintético de la mescalina, la dimetoxi-4-metilamfetamina, produce efectos similares a los de la mescalina, aunque relacionados más bien con sensaciones relajantes y con una duración mucho mayor que los efectos psicoactivos de la mescalina. Esta droga se conoce popularmente como *STP*, de acuerdo con las sensaciones de **S**erenidad, **T**ranquilidad y **P**az descritas por los consumidores. Este tipo de drogas son buscadas por individuos con temperamento místico que desean abstraerse de una realidad que, a menudo, no se concilia con su concepto de la vida.

Algunas drogas alucinógenas no se encuentran en la naturaleza, sino que fueron el resultado de la investigación en farmacología para descubrir compuestos con efectos utilizables en medicina o en psiquiatría. Tal fue el caso del *LSD*, una droga alucinogénica extremadamente potente. El *LSD* deriva su nombre de su estructura química, dietilamida del ácido lisérgico, obtenida en 1940 durante el proceso de aislamiento de una serie de compuestos con miras a buscar fármacos útiles para el control de la tensión arterial. El químico encargado del proyecto inhaló una pequeñísima cantidad de esta droga en el curso de los trabajos de síntesis, y experimentó una serie de sensaciones perturbadoras como las que acabamos de describir. Su curiosidad lo llevó a probar cuál de las sustancias que había sintetizado era la responsable de estos efectos y, habiéndola identificado, ingirió cierta cantidad para asegurarse que efectivamente se trataba de la droga que le había causado tan curiosos efectos la noche anterior. El experimento casi le cuesta la vida, ya que el *LSD* es una droga potentísima, y la cantidad que nuestro amigo químico se autoadministró estaba muy por encima de lo necesario para experimentar los efectos psicoactivos de la misma.

La estructura química de la psilocibina y el *LSD* es similar (figura VI.11) y también se asemeja a la de un neurotransmisor natural, la serotonina, cuya estructura también se observa en dicha figura. Debido a esta semejanza estructural con la serotonina, estas drogas alucinógenas pueden interactuar con los receptores postsinápticos de este neurotransmisor (figura VI.5), en particular aquellos que se localizan en algunas zonas muy específicas (núcleos) del cerebro. Si

recordamos que la interacción del transmisor con el receptor es lo que permite la comunicación con las neuronas, podemos inferir que el efecto de las drogas es el resultado de una modificación en estas sinapsis, e indirectamente, podemos suponer que muchas de las percepciones y emociones en la vida normal, semejantes a las que se evocan con estas drogas, tienen relación con el funcionamiento de las células nerviosas que utilizan la serotonina. La estructura química de la mescalina y la droga conocida como STP es semejante a la de la norepinefrina (figura VI.11). Sus efectos entonces pueden estar relacionados con una inhibición de la recaptura a nivel sináptico de este neurotransmisor, y posiblemente también de la serotonina (figura VI.5).

### *Inhalantes*

Algunos solventes volátiles como el tiner y el tolueno, utilizados con diversos propósitos en la industria, tienen también ciertos efectos psicoactivos. Este tipo de compuestos son empleados con muy alta frecuencia entre los grupos marginados de las zonas urbanas densamente pobladas, y por desgracia, su consumo es más frecuente entre adolescentes y aun entre niños. Aunque las alteraciones fisiológicas producidas por los inhalantes están bien identificadas, los mecanismos responsables de sus efectos psicoactivos no están bien estudiados. Es posible que, al igual que se ha propuesto para el alcohol, su efecto se ejerza a nivel muy general, modificando la fluidez de las membranas y como consecuencia de esta acción se altere la afinidad de los receptores a las aminas biogénicas, las que, como hemos visto, constituyen el sitio de acción de la mayor parte de las drogas psicotrópicas.

Para concluir este tema, puede ser útil recapitular algunos aspectos de la acción de las drogas. Es importante hacer notar la diferencia que existe entre 1) sus efectos psicoactivos, 2) la adicción, y 3) el síndrome de abstinencia.

Los efectos psicoactivos ocurren porque, como ya examinamos con detalle con cada una de ellas, en general, modifican los mecanismos de comunicación interneuronal en los circuitos que determinan las emociones. Las razones de la adicción son menos claras. De entre las drogas que tienen efectos psicoactivos, algunas causan adicción, como los opioides, la cocaína y las anfetaminas; y otras no la causan, como la marihuana. En casos como en el del alcohol, la adicción se presenta en algunos individuos y en otros no.

En relación con el síndrome de abstinencia, en algunos casos es muy manifiesto, como ocurre con los opioides, mientras que en otros es menos severo, y está muy íntimamente relacionado a una necesidad más emocional que visceral, como con la cocaína y las anfetaminas; en otras ocasiones; prácticamente no existe, como con la marihuana. Es posible que el proceso biológico que causa la adicción esté asociado con la mayor o menor severidad del síndrome de abstinencia.

Las acciones de las drogas que hemos examinado en este capítulo son un ejemplo claro de cómo la manipulación farmacológica puede modificar nuestra percepción del exterior; nuestra relación con los demás y nuestra propia vida interior. Estas drogas representan una demostración enfática de que estas características de la personalidad radican en circuitos neuronales y se rigen por los principios generales de funcionamiento del sistema nervioso, que son válidos para las funciones más simples como caminar, oír, ver, etc. Sin embargo, en este caso hay que estar conscientes de que los estímulos del ambiente, que modulan el funcionamiento de estos circuitos y estas sinapsis, son precisamente los derivados del entorno social de una persona, de su relación, en tanto que individuo, con el mundo exterior, y aun de las manifestaciones más íntimas de su propia entidad. La creatividad, la emotividad, la propiedad de reaccionar en forma más pasional o más racional, con todas las gradaciones intermedias, son otros tantos estímulos que dentro de un estrechísimo círculo estímulo-respuesta modulan precisamente los circuitos neuronales y las sinapsis que los conforman.

Con riesgo de caer en un tema muy provocativo, parece interesante reflexionar sobre los posibles efectos benéficos de una manipulación farmacológica utilizando las drogas. Es claro que los efectos de estas drogas son placenteros y positivos. Sería interesante poder regular a voluntad el apetito, sobre todo en casos en los que el sobrepeso representa un estado francamente patológico; sería benéfico derivar la personalidad de un individuo introvertido y antisocial hacia un estado más agradable de comunicación con sus semejantes; sería interesante aumentar la capacidad de trabajo y de concentración de los individuos en ciertas etapas de su vida. En fin, sería interesante poder mantener una sensación prolongada de bienestar. Desafortunadamente, en el nivel actual del conocimiento es evidente que este control escapa a nuestras posibilidades. No puede descartarse, sin embargo, que la investigación en el laboratorio pueda, en un futuro, contribuir a un manejo racional y positivo de este problema.

#### DROGAS PSICOACTIVAS SOCIALMENTE PERMITIDAS: NICOTINA, CAFEÍNA, ALCOHOL

##### *Nicotina*

El tabaco contiene gran número de compuestos y genera muchos más al quemarse; su principio psicoactivo es la nicotina. Tal vez sea importante mencionar aquí que la nicotina no es responsable de los efectos nocivos del tabaco, tales como los trastornos cardiovasculares o la incidencia de cáncer de las vías respiratorias, que deben atribuirse a otros componentes de la planta. Sin embargo, la necesidad que experimentan los fumadores y la dificultad para interrumpir el consumo del tabaco parece que se deben preponderantemente a la nicotina.

Los efectos conductuales de la nicotina no son tan claros ni tan espectaculares como los de las drogas que examinamos en los párrafos anteriores. Los fumadores pueden experimentar una ligera sensación de euforia, posiblemente un estado de mayor alerta, y un efecto ansiolítico, es decir; inmediato alivio de la tensión. Este último es posiblemente el efecto conductual más claro de la nicotina.

Con respecto a su mecanismo de acción se ha considerado que la nicotina actúa preferentemente a nivel del sistema mesolímbico, mismo que se modifica por la cocaína y las anfetaminas. En este caso, sin embargo, la nicotina no actúa directamente sobre el sistema dopaminérgico, sino que lo modifica en forma secundaria mediante la activación de los receptores colinérgicos, es decir, los que emplean la acetilcolina como receptor (véase en el capítulo I, "¿Cómo son los transmisores químicos?").

### *Cafeína*

La cafeína se encuentra en las semillas del café y en las hojas de la planta de té. La concentración de cafeína es alta, en particular en el café, encontrándose niveles de 100 a 200 mg de cafeína por taza. La cafeína produce efectos estimulantes tales como estado de alerta, disminución de la fatiga, mayor capacidad para actividades que requieren atención, e insomnio. Cuando el consumo de cafeína es muy alto pueden advertirse los síntomas de tolerancia y adicción, aunque ciertamente menos aparentes que para las drogas psicoactivas antes mencionadas. A nivel celular; la cafeína produce un incremento discreto de los niveles del AMP cíclico (véase en el capítulo I, "Amplificando la conversación: los segundos y terceros mensajeros"), aunque los cambios son tan pequeños que no parecen ser responsables de los efectos conductuales. Otra opción para el mecanismo de acción de la cafeína sería a nivel de los receptores de la adenosina, que es un neuromodulador.

### *Alcohol*

El alcohol es probablemente una de las adicciones más devastadoras entre los grupos sociales humanos. No sólo provoca en los adictos un impresionante deterioro conductual y orgánico, sino que a través de éste lesiona brutalmente la vida del núcleo familiar y es la causa del mayor número de homicidios imprudenciales, además de que origina incalculables pérdidas materiales. Es indudable que en la sociedad actual, el alcoholismo es uno de los principales problemas de salud pública. Paradójicamente, el conocimiento acerca de los mecanismos celulares que intervienen en el abuso y la dependencia del alcohol es tal vez uno de los más escasos. El problema consiste en que, a diferencia de las otras drogas, el alcohol no parece actuar a través de una molécula receptora específica, sino que probablemente ejerce su acción en forma general y relativamente inespecífica. Una posibilidad es que el alcohol modifique la fluidez de las membranas y, a través de este efecto, altere la función de los numerosos

elementos que se insertan en ellas, incluyendo los canales por donde se mueven los iones y los receptores de los neurotransmisores (véase el capítulo 1). Un efecto como éste podría producir un número muy grande de alteraciones, a veces opuestas, en distintos receptores de los neurotransmisores.

Los efectos del alcohol son depresores pero, como ocurren a nivel general, el resultado puede ser el de una desinhibición de actitudes, en particular conductuales. A esto se deben los efectos de euforia y desinhibición característicos del alcohol. Las reacciones individuales pueden, sin embargo, ser muy variables. Cuando el efecto del alcohol se ejerce en las áreas corticales integrativas del cerebro, aparecen las alteraciones en los procesos intelectuales. Las funciones motoras son las últimas en ser afectadas.

El alcohol presenta los efectos de adicción y tolerancia, aunque aquí también las variaciones individuales son grandes. La tolerancia puede ser aguda, es decir; ocurrir en cuestión de horas, o crónica, cuando el individuo ingiere alcohol durante meses o años. En general, la tolerancia al alcohol, es decir, la necesidad de recibir mayor cantidad para alcanzar los mismos efectos, no es mucho mayor del doble, a diferencia de lo que ocurre con las drogas psicoactivas. La adicción al alcohol está bien caracterizada, aunque existen variaciones individuales grandes. El componente de adicción física es muy importante, lo que se manifiesta en las profundas alteraciones que se observan al retirar el alcohol a un adicto. Éstas son muy variadas: temblor, agitación, insomnio, falta de apetito, ansiedad y, en algunos casos, convulsiones. En los individuos en los que la dependencia es extrema, se observa confusión mental, desorientación, alteraciones en la percepción sensorial y alucinaciones. Este cuadro es el que se conoce como *delirium tremens*.

Hasta la fecha no hay ningún tratamiento farmacológico de probada eficacia para combatir la adicción al alcohol. Existe, sin embargo, un gran interés por desarrollar modelos animales de alcoholismo en los cuales sea factible probar distintos compuestos diseñados con la esperanza de encontrar algunos que contrarresten el abuso del alcohol por adicción orgánica, o bien, que antagonicen sus efectos en forma rápida, de modo que al menos puedan evitarse las consecuencias adversas de las alteraciones conductuales de los individuos que abusan del alcohol. Se ha encontrado, por ejemplo, que algunas células nerviosas en cultivo no crecen adecuadamente si no es en presencia de pequeñas cantidades de alcohol, por lo que puede considerárseles, en ese sentido, como células "adictas" al alcohol. El desarrollo de este tipo de modelos *in vitro* proporciona resultados interesantes. Los modelos animales como los que describimos al iniciarse el capítulo, es decir, aquellos en los que ratas o ratones tienen la posibilidad de autoadministrarse el alcohol, sea en forma restringida o libremente, son también de gran utilidad para el estudio de los posibles medicamentos con efecto antagónico a la conducta adictiva. Hasta la fecha no se ha encontrado ningún

tipo de terapia efectiva a base de fármacos, aunque recientemente se han reportado estudios preliminares en los que se sugiere que algunos antagonistas del receptor de la serotonina reducen la adicción al alcohol.

Se ha considerado la posibilidad de que exista un factor hereditario que facilite, en un momento dado, el desarrollo de la adicción al alcohol. Los estudios en este sentido siguen la pauta de los mencionados, por ejemplo, en el caso de la esquizofrenia. Una observación experimental en apoyo de esta posibilidad es el aislamiento genético de cepas de ratas con mayor adicción al alcohol. Existen actualmente dos de estas cepas, una de ellas aislada en la Escuela de Medicina de Indianápolis, y otra en los laboratorios farmacéuticos Alko, en Finlandia. Por supuesto, este tipo de animales puede representar un modelo experimental muy importante para estudiar los posibles efectos adversos del ambiente en la precipitación de un cuadro de adicción y, sobre todo, para el estudio de fármacos destinados a contrarrestar los distintos aspectos negativos del abuso del alcohol.

## VII. EROTISMO Y SEXUALIDAD. CEREBRO MASCULINO Y CEREBRO FEMENINO

### EN EL CEREBRO TAMBIÉN: *VIVE LA DIFFÉRENCE!*

EN EL CURSO DE LOS CAPÍTULOS ANTERIORES se ha sostenido el punto de vista de que las emociones tienen un sustrato orgánico en el cerebro, que en muchos casos está bien localizado y estudiado. Hay, sin embargo, un aspecto esencial de la emoción humana para el cual esta contraparte orgánica y molecular no ha podido identificarse. Se trata nada menos que del conjunto de emociones que pudieran asociarse con el sentimiento del amor. Difícil de definir —aunque fácil de experimentar— no sabemos siquiera si el amor es o no, una característica privativa de la especie humana. Y sin embargo, puede intuirse, aunque hay que admitir que sin contar con muchas bases científicas, el hecho que la emoción amorosa, asociada en muchas ocasiones con un profundo interés sexual, debe residir en alguna región del cerebro que hasta ahora ha conseguido escapar a la mirada escudriñadora de los neurobiólogos. Esta vez, la naturaleza no ha querido contribuir a esclarecer este punto y, por suerte o por desgracia, no existe el famoso filtro del amor, tan buscado desde siempre por el hombre, como la piedra filosofal o la fuente de la eterna juventud. No hay fruto, ponzoña o raíz que cumpla el sueño de convertir al indiferente en amante apasionado. Y sin embargo, el sentimiento amoroso tiene características muy similares a las de un fenómeno bioquímico y molecular: es específico, dirigido a una persona en particular, ignorando al resto. Ya lo dice sor Juana: "...Por quien no me apetece ingrato, lloro, y al que me llora tierno, no apetezco..." Presenta el rasgo de

desensibilización, es decir, después de un tiempo de obtenerse el "estímulo" deja de tener el mismo efecto, igual que sucede con las neuronas que reciben estimulación continua por un mismo neurotransmisor. (¡Qué tal la pasión de Romeo y Julieta después de 14 años de matrimonio!) Es desplazado por agonistas más potentes, característica resumida por la sabiduría popular con aquello de que: "un clavo saca a otro clavo". En fin, que el sentimiento amoroso seguramente tiene un componente bioquímico que actúa en el sistema nervioso, principio y fin de todos los sentimientos humanos, pero que hasta la fecha permanece perdido entre las circunvoluciones cerebrales. En tanto esto se descubre, los científicos han examinado con cierto detalle, y ciertamente con más éxito, los rasgos materiales del comportamiento sexual.

Es curioso constatar que, en estos temas, la participación del cerebro se ha invocado sólo muy recientemente. Y sin embargo hay muchísimas cuestiones, a cual más interesante, relacionadas con la vinculación entre sexo y cerebro. No digamos ya con el erotismo, una conducta emocional que, generada entre algunos vericuetos anatómicos o en intrincados circuitos funcionales no identificados aún, es esencialmente privativa de la especie humana. Mientras que el hombre comparte con el animal algunos patrones de conducta parasexuales que están muy alejadas de los esquemas estereotipados de la cópula en los animales. Ya lo dijo en una hermosa frase Octavio Paz: "... el erotismo es invención, variación incesante; el sexo es siempre el mismo..." (figura VII.1) El universo erótico del hombre se extiende hasta matizar una gran proporción de sus acciones, pensamientos y emociones. Alcanza en la especie humana una esfera de influencia mental y emocional sin paralelo entre sus congéneres animales (figura VII.2). Parte de la gran diferencia en las características de la actividad sexual entre el hombre y los animales es su ubicación en el tiempo. Resulta divertido imaginar qué sucedería si, como en el caso de todas las especies animales, la humana tuviera también periodos restringidos para llevar a cabo su actividad sexual y, sobre todo, que el sexo le resultara atractivo e interesante solamente en estos cortos periodos. Resulta casi inconcebible. Habría que replantear, por ejemplo, todo el esquema de productividad laboral, ya que por supuesto, en estos lapsos, el individuo no tendría ojos ni oídos, ni mente ni concentración para otra cosa que no fuera encontrar la pareja, por efímera que ésta resultara. Y luego, "si te vi ni me acuerdo"... Bueno, pensándolo un poco tal vez no estaría tan mal.



**Figura VII.1** "...el erotismo es invención, variación incesante...". (Pintura de Gustav Klimt [1862-1918] *El Beso*, Österreichisches Galerie, Viena).

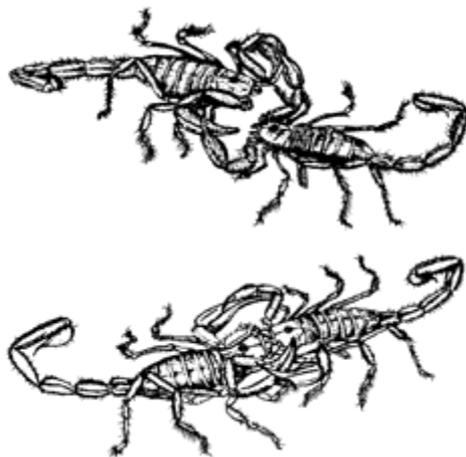


**Figura VII.2.** El universo erótico alcanza en la especie humana una esfera de influencia sin paralelo. (Escultura de Auguste Rodin [1840-1918] *El Ídolo Eterno*, Musée Rodin, París.)

Una situación desafortunada para los investigadores interesados en encontrar la contraparte orgánica del erotismo es que, como se mencionó, este fenómeno parece ser una característica exclusiva de la especie humana, por lo que no es posible echar mano para estas investigaciones de los socorridos modelos utilizando animales de experimentación. Tampoco se cuenta, como en otras situaciones, con fármacos capaces de manipular el proceso del pensamiento erótico. Aquí la naturaleza no ha sido pródiga en recursos, y a pesar de que existen extensas listas de productos naturales con presuntas propiedades afrodisiacas, la verdad es que ninguno de ellos ha

resistido el rigor de una investigación seria. Claro está que, como en muchas otras situaciones relacionadas con la emoción, el erotismo surge a partir de un conjunto rico, complejo y variado de estímulos tanto exteriores como interiores. Sin embargo, cuando un fenómeno biológico es evocado por un fármaco, si éste es efectivo y suficientemente potente, originará casi indefectiblemente el fenómeno, a pesar de que no existan estímulos o epifenómenos externos que lo potencien o lo inhiban. Con excepción tal vez del alcohol en alguna de las primeras etapas de su efecto, los afrodisiacos no existen. Se conocen, sin embargo, algunas drogas que pueden tener efectos opuestos, es decir, que disminuyen el interés sexual. Pero se trata, en general, de una acción sobre el fenómeno primario del acto sexual y no sobre el complejo y elaborado proceso erótico.

Sin embargo, es posible que al examinar las características del conjunto de acciones muy definidas que acompañan el simple acto sexual en los animales, se pueda tener una primera aproximación al conocimiento de la relación erotismo-sexualidad. En la mayoría de las especies animales existe una serie de situaciones definidas, estereotipadas, que preceden el acto sexual (figura VII.3). Esto, en sí, podría proporcionar el material necesario para un libro completo y muy interesante. Pero el propósito de este capítulo no es tal. Es más bien identificar en el cerebro los sitios anatómicos y los mecanismos moleculares responsables de estas actitudes. Por supuesto, un objetivo importante de estas investigaciones, además de ampliar el conocimiento en sí de la conducta sexual en los animales, es llegar a conocer su equivalente en el ser humano.



**Figura VII.3. La danza nupcial de los alacranes: un rito repetido, sin variación, desde hace millones de años.**

Los estudios en animales, en particular en los mamíferos, en lo que se refiere a la relación de los centros nerviosos con los aspectos aparentes de la conducta sexual, han mostrado la existencia de núcleos cerebrales (recordemos que los núcleos son grupos de neuronas) que se activan cuando se despierta en el animal la motivación sexual, lo que ocurre generalmente en el macho ante la aparición de la hembra en celo. Estas investigaciones han hecho

hincapié en la importancia del hipotálamo, una pequeña región cerebral que, como hemos visto anteriormente, desempeña un papel clave en la generación y la modulación de las emociones. Se ha observado, por ejemplo, en un estudio en monos, que si algunos núcleos bien identificados en el hipotálamo (véase la figura I.4.A, en el capítulo I) se destruyen, los machos pierden todo interés sexual por las hembras. Por el contrario, si se estimulan eléctricamente, el animal muestra una conducta sexual activa, independientemente de las condiciones de estro en la hembra. Las células de esta región tienen un número muy grande de receptores de las hormonas, tanto de andrógenos (hormonas masculinas) como de estrógenos (hormonas femeninas). Esta interacción de las hormonas sexuales con las neuronas es el objeto de estudio de una rama de las neurociencias, la neuroendocrinología, que cada vez adquiere mayor importancia. Es posible que los avances en esta disciplina permitan más adelante identificar con certeza las vías nerviosas y los transmisores químicos involucrados en las respuestas sexuales de los animales y las del ser humano, en lo que a este aspecto se refiere.

La activación de neuronas en estas regiones del hipotálamo excita, a su vez, a otras que tienen a su cargo la iniciación y coordinación de un conjunto de movimientos musculares y viscerales, que se repiten muy consistentemente y culminan con la consumación del acto sexual. Una buena parte de estos estudios se ha llevado a cabo en los animales de laboratorio más comunes: la rata y el ratón; pero recientemente se ha comprobado que los primates, grupo al cual pertenece el hombre, tienen diferencias significativas con los roedores, en lo que se refiere al comportamiento sexual, y que posiblemente se acerquen un poco más a las características del ser humano. En efecto, estudios en monos han mostrado que estímulos externos, ajenos al sujeto mismo de atracción sexual, pueden modificar en algunos casos, sustancialmente, el esquema de comportamiento asociado con la cópula, lo cual nunca se observa en los roedores. Con esto es permisible suponer que el cerebro del mono, que en cierto modo es más evolucionado que el del roedor, ha modificado el mecanismo de comunicación entre las dos distintas áreas de las que se ha hablado, la de la motivación y la de la acción, posiblemente a través del establecimiento de circuitos inhibidores, que le permiten manejar en forma independiente los estímulos exteriores de las acciones que llevan a la función copulatoria. Esto es obvio que ocurre en el ser humano, en quien la mente puede abandonarse a las más complejas fantasías eróticas, sin por ello tener que, necesariamente, culminar el proceso con un acto sexual. La interrupción de esta comunicación entre la visualización del objeto sexual y, más aún, la imaginación de los sujetos que motivan el acto sexual y los fenómenos puramente mecánicos asociados con el mismo, representa una diferencia abismal entre los animales y el hombre, y constituye un avance gigantesco en la evolución de la función del cerebro en relación con el comportamiento sexual. Desafortunadamente, no existe hasta el momento mucha más información en este sentido acerca del ser

humano, pero las investigaciones en los animales del laboratorio avanzan, y aun cuando las hipótesis que se plantean en relación con el comportamiento humano no puedan probarse experimentalmente, como se acostumbra en neurobiología, es indudable que los estudios en animales pueden dar todavía mucha información.

Como en el caso de la mayoría de los temas tratados en este libro, la posibilidad de encontrar una relación entre el erotismo y la función cerebral, incluyendo la localización de alguna o algunas regiones específicamente responsables de este aspecto de la conducta humana, se complica por el hecho de que los estímulos que en el animal son muy simples y bien caracterizados (el olor de la hembra en celo, el color del plumaje o del pelaje de los machos, la expresión del canto en las aves de sexo masculino), en el hombre, además de la existencia de estos mismos estímulos sencillos, que le permiten funcionar en forma simple semejante a la de los animales, existe una multitud de otras motivaciones, externas pero más sutiles, como la representación escrita o plástica, y de manera muy importante, otras internas como la evocación o la imaginación. El problema para encontrar una contraparte orgánica de la actividad erótica es que no existe hasta ahora ningún indicio acerca de la localización anatómica o molecular de estas actitudes de evocación e imaginación.

Tampoco se ha dado, como en el caso de muchas funciones —la visión, el habla— que una lesión cerebral en un sitio específico, prive al hombre de la capacidad imaginativa y creadora que se manifiesta asociada con una conducta erótica.

Otra diferencia importante entre el comportamiento elemental de los animales en relación con el acto sexual y la complejísima conducta del humano en este sentido es el papel que desempeñan las hormonas sexuales en el proceso. Un amigo investigador, especialista en el tema, resume esta diferencia con esta simpática frase: "... no se puede confiar en los eunucos" (figura VII. 4). Mientras que en los animales la extirpación de las gónadas tiene como resultado la virtual desaparición de la actividad sexual, no ocurre así en el ser humano, en quien este procedimiento no sólo no elimina la capacidad para generar fantasías eróticas ni apetito e interés por materializarlas, sino que en muchas ocasiones permite el desarrollo de la actividad sexual en ausencia de las hormonas. El cerebro humano, entonces, mediante su plasticidad característica, puede, con base en la imaginación, suplir una carencia química tan específica como la de las hormonas circulantes. ¡Fantástico!



**Figura VII.4. "...No se puede confiar en los eunucos..."**

#### LATERALIZACIÓN DEL CEREBRO. ¿EXISTE UN CEREBRO FEMENINO Y UN CEREBRO MASCULINO?

Un tema que ha apasionado por igual a feministas, antifeministas y machistas, y sobre el que tendríamos mucho que aprender para comenzar a entender la compleja interacción sexualidad-cerebro, es lo que se conoce como dimorfismo sexual cerebral, es decir, la posibilidad de que muchas de las características de la conducta distintiva de los individuos (humanos) de distinto sexo tengan su origen en el cerebro y no tanto en las famosas influencias culturales y sociales que por siglos han distinguido (discriminado) en su trato a la mujer con respecto al hombre. Esta interesante perspectiva surgió del descubrimiento iniciado con timidez hace casi 150 años, de que las dos grandes mitades del cerebro, los hemisferios, que aparecen ciertamente como indistinguibles con la observación superficial, no son tan similares como aparentan.

La historia de este fascinante tema comenzó cuando en 1836, un oscuro doctor de pueblo, Marc Dax, presentó en la reunión anual de la Sociedad Médica de Montpellier un texto en el que reportaba el resultado de sus experiencias en su larga carrera como médico familiar. En muchas ocasiones, Dax había observado la pérdida de la capacidad de hablar, conocida como afasia, por diversos accidentes cerebrales, los más comunes aquellos derivados del rompimiento de arterias cerebrales. Lo que llamó la atención a Dax fue la frecuencia de la aparición de la afasia cuando el daño cerebral ocurría en uno de los dos hemisferios. En más de 40 pacientes con afasia, Dax descubrió que el daño había sucedido en el hemisferio izquierdo. No encontró ni un solo caso en el que el daño hubiera ocurrido en el lado derecho únicamente. En su escueta comunicación ante la Sociedad Médica, Dax presentó sus observaciones y su conclusión, en la que sugería que los dos hemisferios cerebrales podrían no ser idénticos y que algunas funciones estarían preferentemente controladas por uno de ellos, ubicando el control del lenguaje en el hemisferio izquierdo. La ponencia de Dax no suscitó mayor entusiasmo, y el modesto médico rural murió al año siguiente sin saber que había iniciado una

de las áreas más fascinantes de la neurobiología moderna: la lateralización del cerebro.

El cerebro está formado por dos hemisferios, dos mitades simétricas y aparentemente idénticas. Sin embargo, la asimetría funcional es evidente en manifestaciones tan comunes como la mayor habilidad que todos los individuos tienen en una mano con respecto a la otra. En realidad, muy pocas personas son efectivamente ambidiestras. La mayoría tiene mayor habilidad con la mano derecha (diestras), mientras que unas pocas la tienen en la izquierda (siniestras o zurdas). Desde hace tiempo se sabe que el control de esta habilidad se encuentra en el hemisferio cerebral contralateral, es decir, en el izquierdo para los diestros y en el derecho para los zurdos. Desde las primeras observaciones de Dax antes referidas, los ejemplos de esta lateralidad se han multiplicado a medida que se hacen investigaciones cuidadosas con respecto a esta peculiaridad en la organización de nuestro sistema nervioso. Los individuos con lesiones en el hemisferio izquierdo claramente tienen dificultades para el manejo de la expresión verbal, que se refleja no sólo en la incapacidad para expresarse por medio del lenguaje sino, asimismo, para comprender el lenguaje de otros.

Al contrario de lo que sucede con el habla, los individuos que sufren daño en el hemisferio derecho tienen problemas para la orientación en el espacio y en la memoria de la relación objeto-espacio, la manipulación de figuras geométricas, la organización de rompecabezas y cualquier otro tipo de pruebas que involucren la relación forma-distancia-espacio. A nivel práctico, un individuo con una lesión de esta naturaleza puede tener dificultades para orientarse en un edificio que no conoce o aun puede tener problemas para reconocer un camino que ya le era familiar.

El interés por esta asimetría o lateralización del cerebro se incrementó cuando se comenzaron a examinar con esta óptica a pacientes que tienen lo que se llama cerebro escindido. Los dos hemisferios cerebrales se encuentran unidos mediante un grueso haz de fibras, denominado cuerpo calloso. En algunos pacientes esta vía debe cortarse y, en estas condiciones, la comunicación entre las dos mitades del cerebro queda interrumpida. Esta circunstancia ofrece al investigador una oportunidad excepcional de conocer las habilidades de cada uno de los hemisferios en forma separada. Con este tipo de investigaciones se ha podido determinar que el cerebro izquierdo está vinculado predominantemente con procesos analíticos, y en especial con la generación y la comprensión del lenguaje, mientras que el hemisferio derecho tiene a su cargo preferentemente el manejo de situaciones relacionadas con ubicación espacial, la capacidad para la música y el procesamiento de información de manera integrada. Basados en estos y otros estudios, algunos investigadores en neurobiología han especulado acerca de la posibilidad de considerar que toda dicotomía conductual, es decir, el ser racional *versus* intuitivo, deductivo *versus* imaginativo, radique en una determinada

predominancia de uno u otro de los hemisferios cerebrales. El considerar que el intelecto y la lógica tengan su asiento anatómico predominantemente en el hemisferio derecho, en tanto que la intuición y la poesía lo tengan en el izquierdo, es una hipótesis atractiva pero dista mucho de haber quedado demostrada con el rigor que exige la investigación científica. Sin embargo, como sustento de una hipótesis de trabajo de esta naturaleza, está la información clara que indica que sí existe una diferencia entre los dos hemisferios en cuanto al tipo de información que procesan en forma general.

Después del concepto de lateralización del cerebro, una siguiente etapa fue el reconocimiento de que, generalmente, uno de los dos hemisferios es el que domina en cuanto a la dirección de las actitudes conductuales. De este concepto de dominancia cerebral se ha derivado la posibilidad de que en ciertos individuos una de las dos mitades del cerebro pueda ser dominante sobre la otra mitad y, en relación con el tema que nos ocupa, que esta dominancia puede ser distinta en los hombres y en las mujeres, trayendo como resultado diferencias en la forma de manejar situaciones, en actitudes emocionales y posiblemente también en aptitudes diversas para resolver problemas intelectuales. Desde el punto de vista de las reacciones emocionales, las diferencias entre los sexos son, al menos en teoría, bastante claras. El punto entonces reside en que, si como se ha venido diciendo, las emociones se generan en el cerebro las diferencias entre los géneros en cuanto a esta conducta, deben radicar igualmente en el cerebro. Este aspecto no se ha aclarado todavía, excepto tal vez para el caso de la agresividad, como se vio en el capítulo IV; pero sí se tiene alguna prueba acerca de diferencias entre los sexos en ciertos aspectos del manejo intelectual de situaciones sencillas.

Si un hombre y una mujer viajan en automóvil por una carretera, en una región que no conocen, y si el hombre va al volante y la mujer trata de indicarle la dirección que debe tomar analizando un mapa, hay un gran riesgo de que equivoquen el camino varias veces. La mujer no parece encontrarse muy a sus anchas examinando el mapa y es posible que el hombre se impacienta. Sin embargo, cuando la situación es tal que la misma pareja ya ha recorrido el camino una o dos veces, la mujer no tendrá dificultad en señalar la dirección adecuada tomando como referencia señales que ya ha visto antes: una casa con ciertas características, un grupo de árboles, serán otras tantas señales que recordará con facilidad y que le permitirán orientarse sin problemas. Estas son observaciones que provienen de la vida práctica, pero que dan resultados muy semejantes a las que los investigadores obtienen realizando experimentos muy bien controlados en el laboratorio. Liisa Galea, de la Universidad Ontario en Londres, llevó a cabo un estudio de esta naturaleza con estudiantes universitarios y observó que, efectivamente, los hombres superan a las mujeres en la velocidad para localizar rutas en un mapa. (¡Esperamos que estos experimentos contribuyan a conservar la armonía entre las parejas

durante las vacaciones!) Además de estos estudios, un número importante de otras investigaciones sobre el tema han permitido concluir que el sentido de orientación en abstracto es, en general, mejor en los hombres, mientras que las mujeres suplen esa deficiencia relativa con una mayor atención a señales específicas. Los especialistas en los aspectos antropológicos de este tema han llegado hasta a considerar la posibilidad de que estas diferencias pudieran haberse derivado de las distintas ocupaciones que durante cientos de miles de años en los grupos primitivos debieron asumir hombres y mujeres —el hombre cazando en lugares muy alejados de los asentamientos, la mujer trabajando en terrenos cercanos al núcleo familiar— y que la habilidad derivada de esta necesidad hubiera quedado después como un carácter biológico adquirido.

Otras diferencias señaladas por los especialistas indican que las mujeres recuerdan mejor, por ejemplo, la colocación de los objetos en un recinto, son más hábiles para encontrar semejanzas y diferencias entre los objetos y tienen mejores resultados que los hombres en las pruebas de lenguaje, como en encontrar palabras que comienzan con una letra. Las mujeres también superan a los hombres en la realización de cálculos aritméticos sencillos. También las mujeres se desempeñan mejor en las tareas que requieren coordinación manual fina, lo que claramente han detectado los encargados de contratar empleados para la industria de ensamble de piezas finas, en las que la gran mayoría de los que allí trabajan son mujeres, simplemente por el hecho demostrado de que son mejores que los hombres para ese trabajo.

Los hombres obtienen mejores resultados que las mujeres cuando se trata de resolver pruebas en las que el resultado implica imaginar un cambio en la posición espacial de un objeto; son mejores también interceptando proyectiles o dirigiéndolos hacia un blanco determinado (¿Qué tan buenos son, por ejemplo, los equipos de beisbol femeninos?) Finalmente, los hombres parecen resolver mejor pruebas matemáticas en las que se requiere un razonamiento lógico. Por supuesto, estamos hablando aquí de resultados estadísticos para el análisis del comportamiento de grupos de individuos. Es evidente que habrá individuos que se alejen más o menos de la respuesta promedio y que se acerquen mucho o poco a la respuesta del grupo con el que se establece la comparación. ¡Por supuesto, hay mujeres que pueden seguir magistralmente las indicaciones en los mapas!

Para los propósitos de este libro, estas pruebas sencillas que pueden medirse con bastante objetividad, son sólo un indicio de lo que nos interesa, que es la manera como el sexo puede determinar características anatómicas y funcionales en el cerebro, que a su vez incidan sobre el comportamiento emotivo de los individuos.

Las observaciones acerca de las diferencias entre los individuos de distinto sexo para resolver ciertas cuestiones, junto con el concepto de lateralidad del cerebro, parecen sustentar este punto de vista y han llevado a los neurobiólogos a buscar inicialmente posibles

diferencias anatómicas o de organización celular en el cerebro de hombres y mujeres, o en animales hembras o machos. En relación con la anatomía, existen diferencias muy obvias en características, como el volumen y el peso del cerebro entre hombres y mujeres, pero esto no tiene mucho significado en relación con la inteligencia o con la emoción. El cerebro del elefante es docenas de veces más grande que el del ratón y sus respuestas no son correspondientemente ni más inteligentes ni tampoco cualitativamente distintas en cuanto a emoción se refiere. Las señaladas diferencias en el conjunto de las respuestas emocionales entre hombre y mujer podrían encontrarse entonces, tal vez, en pequeñas diferencias anatómicas que apenas estamos empezando a sospechar o, quizá más lógicamente, en la consecuencia de la más importante diferencia entre los sexos: la acción de las hormonas sexuales. Esto implicaría, para ser congruentes con lo que se ha mencionado constantemente a través de los capítulos anteriores, que las hormonas modifican la función cerebral. Y así es, en efecto, y tal vez más de lo que imaginamos. Los neuroendocrinólogos se han ocupado de esto y sus investigaciones son muy interesantes. Tal vez lo más novedoso es el hallazgo de que hay un cierto dimorfismo sexual, es decir, una diferencia en el cerebro de hombres y mujeres que se establece en etapas muy tempranas durante la gestación bajo la influencia directa de las hormonas y que va a determinar una conducta de tipo masculino o femenino en el individuo mucho antes de la pubertad.

Esto es interesante porque durante mucho tiempo se consideró que esta conducta era esencialmente una consecuencia de la influencia sociocultural, que espera del niño o de la niña un determinado patrón de comportamiento y que lo determina activamente mediante actitudes y expectativas muy claras y bien definidas. Los resultados de la investigación en neuroendocrinología muestran, sin embargo, que al menos en parte esta conducta está predeterminada por mecanismos biológicos que se desarrollan y se modulan en el cerebro. Por supuesto, las características biológicas y las que provienen del entorno no son independientes sino que se influyen recíprocamente, y la plasticidad del cerebro va a permitir modificar, bajo las circunstancias externas, las directrices que el individuo recibe de su ente biológico.

Existe información, aunque escasa, acerca de cómo las hormonas influyen en el desarrollo del cerebro para determinar las características femeninas o masculinas del individuo desde su nacimiento. En relación con cambios anatómicos, lo que se sabe hasta ahora es que una pequeña zona, el área preóptica del hipotálamo, es visiblemente mayor en los machos que en las hembras, y su extensión se incrementa bajo la influencia de las hormonas masculinas alrededor del nacimiento. En el embrión, los órganos sexuales masculinos y femeninos se forman bajo la dirección de los cromosomas sexuales —el cromosoma Y en el caso de los machos y el X en el caso de las hembras—, desarrollándose hacia las nueve semanas de vida intrauterina. Una vez

diferenciados, los órganos sexuales masculinos empiezan a producir hormonas, las cuales a su vez van a influir en la diferenciación del propio sistema genital masculino y también en la diferenciación sexual del cerebro. Los embriones que llevan el cromosoma X femenino, desarrollan genitales femeninos, pero no producen hormonas femeninas, ya que la madre las proporciona en grandes cantidades. Se piensa, así, que la mayor influencia para la diferenciación sexual que tiene lugar en el cerebro en etapas tempranas del desarrollo está a cargo de las hormonas masculinas, las cuales dirigen la diferenciación sexual hacia el desarrollo de propiedades de tipo masculino. Si no tiene lugar la influencia de estas hormonas masculinas, el organismo se desarrollará en forma de un individuo de sexo femenino. Los experimentos hechos en animales de laboratorio muestran que la castración en individuos recién nacidos o en gestación, eliminando así las influencias hormonales tempranas, lleva a modificaciones profundas en el comportamiento sexual típico de los adultos. Estos efectos tempranos de las hormonas, que en cierto modo determinan el comportamiento sexual de los individuos adultos, se ejercen solamente en periodos muy restringidos del desarrollo del cerebro. Una vez pasados estos periodos críticos no tiene lugar la influencia de las hormonas y no es posible ya modificar las conductas sexuales.

Este tipo de observaciones, en particular las que derivan de la manipulación experimental, sólo pueden obtenerse, obviamente, en animales de experimentación. En el humano, sin embargo, hay situaciones anormales que en cierto modo son equivalentes a las condiciones a las que se someten los animales en el laboratorio, y que dan resultados muy similares. Se conocen ejemplos en los que, por diversas circunstancias, las madres gestantes tuvieron concentraciones muy elevadas de andrógenos circulantes, alcanzando al embrión en desarrollo. En estos casos, cuando los bebés eran niñas, se observaron, desde el nacimiento, alteraciones en los genitales, con ciertas características de masculinización que pudieron ser corregidas fácilmente y muy rápido mediante la administración de hormonas femeninas. Sin embargo, la influencia en el cerebro de las hormonas masculinas que las niñas recibieron durante la etapa de gestación no pudo ser revertida y muchas de estas niñas manifestaron una conducta de tipo masculino fácilmente evidenciable tanto en el comportamiento diario, regular, como en pruebas de tipo psicológico.

Los efectos de las hormonas en el cerebro se deben a la presencia de moléculas (proteínas) capaces de interactuar con las hormonas de la misma manera que lo hacen los neurotransmisores. Igual que en el caso de la transmisión sináptica, estas proteínas se llaman receptores, aunque una diferencia importante es que muchos de éstos no se encuentran en la superficie de la célula nerviosa sino adentro de ella, en ocasiones en la vecindad del núcleo. Cuando la hormona masculina interactúa con este receptor pueden producirse modificaciones en el material genético del individuo que se piensa

son responsables de la diferencia en la organización del cerebro en los distintos sexos y que da como resultado las diferencias anatómicas observadas en el propio cerebro. Se piensa que la testosterona circulante podría ser la responsable del menor tamaño del hemisferio izquierdo observado en los varones, que a su vez favorece un mayor crecimiento del hemisferio derecho.

Un ejemplo interesante en relación con la influencia de las hormonas masculinas durante la diferenciación del cerebro es el que proporciona el llamado síndrome de Klinefelter, en el cual individuos del sexo masculino tienen dos cromosomas XX apareados con un cromosoma Y, en lugar de tener, como todos los otros varones, un solo cromosoma X y un cromosoma Y. Como resultado de esta alteración, los individuos no desarrollan adecuadamente los caracteres sexuales secundarios, como la aparición de barba o el enronquecimiento de la voz y muestran genitales anormalmente pequeños. Sin embargo, las características del dimorfismo sexual en el cerebro si corresponden exactamente a las de un individuo del sexo masculino, señalando que los andrógenos producidos durante el desarrollo por la influencia del cromosoma Y fueron suficientes para determinar las propiedades del cerebro como masculinas. La influencia del doble cromosoma femenino X sería responsable de las características de feminización, fuera del cerebro, desarrolladas por estos individuos durante la pubertad.

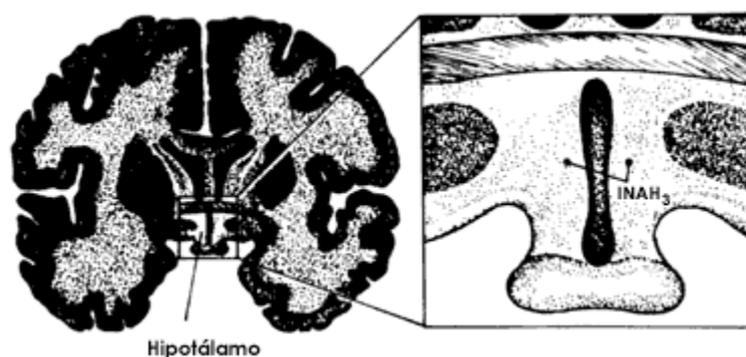
#### CEREBRO Y HOMOSEXUALIDAD

Las diferencias señaladas en el cerebro de hombres y mujeres han llevado a considerar la posibilidad de que exista un estado intermedio, correspondiente al de individuos con características de homosexualidad. Recientemente se ha iniciado la búsqueda de bases orgánicas en el cerebro para explicar la orientación sexual hacia individuos del mismo sexo que se presenta en un segmento de la población humana.

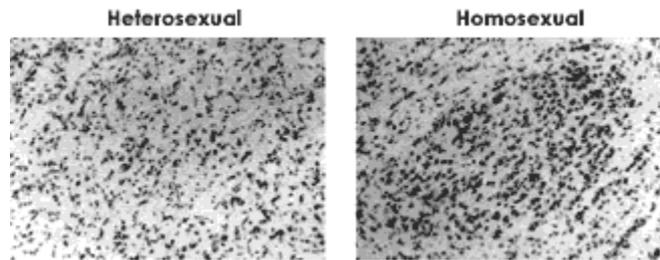
Los hallazgos más notables en este sentido son las diferencias anatómicas en el cerebro de homosexuales masculinos, en comparación con el de los heterosexuales, también masculinos, que se han encontrado en el laboratorio del doctor Simon LeVay, en los Institutos Nacionales de Salud, en Bethesda, Estados Unidos. El antecedente de los estudios del doctor LeVay en este campo, lo constituye un trabajo en ratas en el cual se observó que un grupo de células situado en la parte anterior del hipotálamo, conocida como área preóptica media, es varias veces más grande en el macho que en la hembra. Lo interesante, en relación con la diferencia encontrada en este grupo de células, es que, como se menciona en otra parte de este capítulo, precisamente esta minúscula región del cerebro es la que tiene a su cargo la generación del comportamiento sexual masculino. Recordemos que la interacción de las hormonas masculinas con receptores en el cerebro determina en un momento dado del desarrollo, las características "masculinas" o "femeninas" en el cerebro de los individuos.

Previamente al estudio de LeVay, un grupo de neurobiólogos de la Universidad de California descubrieron que uno de los núcleos neuronales del hipotálamo anterior, el INAH<sub>3</sub> (figura VII.5), es claramente más grande en los hombres —hasta tres veces mayor— que en las mujeres. De acuerdo con lo que se mencionó en el párrafo anterior sobre la influencia de las hormonas masculinas en el desarrollo del cerebro, esta diferencia en las células INAH<sub>3</sub> se produce como consecuencia de la exposición a los andrógenos del cerebro de un embrión del sexo masculino. Esta observación se ha confirmado después por muchos grupos de investigadores y resulta muy claro que, en efecto, este grupo de neuronas de la región preóptica del hipotálamo es más grande en los hombres que en las mujeres. La aparición del SIDA, y el reconocimiento de que la enfermedad causa alteraciones en el sistema nervioso, hizo que los neurobiólogos se concentraran en el estudio de las características del cerebro de los individuos muertos por la enfermedad. Como el síndrome se presentó con mayor incidencia en los grupos homosexuales, durante el estudio de las características del cerebro de los individuos muertos a causa de esta enfermedad, se examinó también el hipotálamo. Fue entonces que el grupo del doctor LeVay descubrió que el conjunto de neuronas en el área preóptica a la que nos hemos referido, el INAH<sub>3</sub>, tenía menor tamaño en los individuos homosexuales masculinos, en comparación con los hombres heterosexuales, aunque era en promedio todavía mayor que el de las mujeres (figura VII.6).

Otra diferencia interesante, en relación con este mismo tema, es la encontrada en el tamaño de la comisura anterior, un haz de fibras nerviosas que corre justo arriba del hipotálamo, que es menor en los heterosexuales que en las mujeres, y mayor en los homosexuales varones. Al hacer la corrección por el tamaño del cerebro, esta estructura es similar en tamaño en las mujeres y en los homosexuales.



**Figura VII.5. Un grupo de neuronas, el núcleo INAH<sub>3</sub>, situado en el hipotálamo anterior, es notoriamente mayor en los hombres que en las mujeres.**



**Figura VII.6. El núcleo INAH<sub>3</sub> tiene menor tamaño en los hombres homosexuales que en los heterosexuales, según el estudio de LeVay.**

Estas observaciones sugieren la posibilidad de que algunas características anatómicas del cerebro de los homosexuales varones sean intermedias, entre las de las mujeres y las de los heterosexuales hombres, y como consecuencia lógica de esto surgiría la pregunta de si estas características determinan o más bien son consecuencia de las diferencias en su orientación sexual.

El estudio de LeVay despertó gran interés, como es de suponerse, pero fue también sujeto de crítica muy rigurosa por parte de los científicos. Uno de los argumentos que resta solidez a la interpretación de LeVay es, esencialmente, que la mayor parte de los individuos en los que se observó el decremento en el núcleo hipotalámico habían muerto de SIDA, por lo que no puede excluirse la posibilidad de que el virus tenga influencia específica sobre ese núcleo. Esta crítica, sin embargo, no parece tener fundamento, a la luz de los hallazgos más recientes acerca de las características del daño neuronal causado por el virus del SIDA de las células que ataca preferentemente, no son del tipo de las que se encuentran en el INAH<sub>3</sub>. Otra crítica, que podría tal vez tener mayor solidez, es que la mayoría de los pacientes con SIDA, en las etapas terminales de la enfermedad, tienen niveles de testosterona circulantes mucho más bajos que los individuos sanos. Esta deficiencia hormonal podría, con el tiempo, llevar a la disminución del número de células en la región específica del hipotálamo en la que sí se sabe que las neuronas tienen un gran número de receptores de los andrógenos. La validez de estas críticas podrá ser evaluada en el futuro, cuando se examinen muchos más casos de homosexuales muertos por causas diferentes al SIDA y, en forma correspondiente, de heterosexuales varones muertos por SIDA. Como siempre ocurre en investigación, las interpretaciones se van consolidando cuando las observaciones se confirman en un gran número de muestras.

¿Cuál podría ser la razón de estas diferencias? Por una parte se ha pensado en posibles diferencias cualitativas o cuantitativas en la interacción de los andrógenos con receptores en el cerebro durante etapas tempranas del desarrollo. Otra posible causa que ha sido considerada por los científicos es una diferencia genética, aunque los estudios en este sentido están aún en etapas muy preliminares. De cualquier forma, es aún prematuro obtener algún tipo de conclusión acerca de estas diferencias. Podría pensarse, por una parte, que las diferencias observadas existen desde etapas muy tempranas del desarrollo del cerebro y que están relacionadas con

la orientación sexual del individuo. Una segunda posibilidad, que no tiene sustento muy sólido por lo que conocemos acerca de la magnitud de los cambios anatómicos que se desarrollan como consecuencia de la plasticidad funcional del cerebro, es que el comportamiento y las reacciones sexuales y emocionales de los individuos con distinta orientación son las que originan estos cambios. Y una tercera posibilidad es que no existiera ninguna relación entre las diferencias observadas y los patrones de conducta sexual. Ésta es un área de investigación que apenas se inicia y que seguramente se desarrollará vigorosamente en los próximos años.

## E P Í L O G O

En cada uno de los capítulos de este libro se ha señalado insistentemente que los estímulos —positivos o negativos— que activan, desactivan o modulan los mecanismos de la génesis de las emociones son sutiles, variados, cambiantes y múltiples. A diferencia de aquellos que desencadenan funciones simples, primarias, estos estímulos tienen que ver preminentemente con el entorno social del individuo, con la forma en la que se relaciona con su grupo social y familiar y, también, con la idea que tiene de sí mismo en un momento dado. Estos estímulos se tamizan a través de las experiencias pasadas y se modifican en razón de las expectativas futuras) por todo esto, un mismo estímulo rara vez desencadenará la misma respuesta en el mismo individuo.

En este sentido también es importante hacer notar que, a pesar de la intención claramente organicista de este libro, no debe perderse la perspectiva de que el cerebro, como sustrato fundamental de todas las acciones del individuo, funciona como una red básica que, si bien en un principio está conformada esencialmente por direcciones genéticas, ya aun desde antes del nacimiento y durante toda la vida del individuo será modificada por las influencias del medio externo a las que su plasticidad le permite adaptarse y responder. En el aspecto que estamos tratando, es decir el de la fisiología y la patología de las emociones, estas influencias incluyen también, de manera preponderante, las intenciones del individuo y el esfuerzo que éste haga o deje de hacer para inclinar hacia uno u otro lado la génesis y el control de sus propias emociones. Con esto se quiere decir que, con excepción de los casos de perturbaciones severas, no puede eximirse al individuo de su responsabilidad en el manejo de sus reacciones emocionales sobre la base de que éstas tienen un fundamento orgánico. Sin embargo, es muy importante hacer hincapié en que, si bien el esfuerzo personal para el manejo de actitudes emocionales es esencial, puede no ser suficiente y, entonces, el conocimiento de las bases orgánicas de las emociones puede hacer consciente al individuo de que en determinado momento es necesario recurrir al apoyo de la psiquiatría, la neurología o la psicología para resolver una situación que no puede

superar. Si esto ha quedado suficientemente claro, el propósito de este libro se habrá cumplido.

## A G R A D E C I M I E N T O S

Agradezco profundamente al doctor José Eduardo San Esteban sus interesantes comentarios y la revisión que hizo de algunos capítulos y, al doctor Augusto Fernández Guardiola su cuidado y paciencia para detectar mis errores e imprecisiones y el estimulante intercambio de ideas que tuvimos en relación con el libro. Agradezco, asimismo, al doctor Arturo Ortiz sus observaciones acerca de las acciones de los inhalantes.

## G L O S A R I O

**acetilcolina:** neurotransmisor que comunica los nervios con los músculos y también las neuronas del cerebro entre sí.

**agonista:** molécula que puede interactuar con un receptor postsináptico en lugar del neurotransmisor y que hace funcionar el receptor de la misma manera, aún mejor que el propio neurotransmisor.

**amígdala:** conjunto de neuronas (núcleo) en forma de almendra que se localiza abajo del lóbulo temporal y forma parte del sistema límbico.

**aminas biogénicas:** nombre con el que se conoce en conjunto a las catecolaminas y a las indolaminas.

**AMP cíclico:** molécula formada por un nucleótido que sirve de señal entre el receptor postsináptico y el canal por el que se mueven los iones, que a su vez cambian el estado eléctrico de la neurona.

**anandamida:** posible neurotransmisor o neuromodulador endógeno que interactúa con los receptores a la mariguana.

**ansiolítico:** efecto de reducir la ansiedad, tranquilizante.

**antagonista:** molécula que puede interactuar con el receptor postsináptico, que al hacerlo lo bloquea.

**antipsicótico:** fármacos con efectos terapéuticos sobre los grandes trastornos de la conducta, como la esquizofrenia.

**axón:** prolongación de una neurona a través de la cual se comunica con otra mediante la liberación de un neurotransmisor.

**barbitúricos:** tranquilizantes y somníferos.

**benzodiazepinas:** sustancias químicas que tienen un efecto tranquilizante. Actúan a nivel del receptor del GABA.

**botulismo:** cuadro de envenenamiento agudo producido por la toxina botulínica.

**canabinoides:** derivados de la planta *Cannabis*, de la que se extrae la marihuana.

**catecol:** estructura química formada por un anillo.

**catecolaminas:** moléculas que tienen en su estructura un núcleo catecol y un grupo amino (NH<sub>2</sub>). Las más importantes en el sistema nervioso son la noradrenalina, la adrenalina y la dopamina.

**COMT:** catecol ortometiltransferasa. Enzima (proteína) que destruye las aminas biogénicas junto con la MAO.

**cromosoma:** estructura del núcleo de la célula que contiene la información genética. En el ser humano, cada célula lleva 24 pares de cromosomas, de los cuales uno de cada par procede del padre y otro de la madre.

**dendritas:** ramificaciones de las neuronas que pueden recibir comunicación de los axones.

**dopamina:** neurotransmisor del grupo de las catecolaminas. Participa en numerosas funciones nerviosas que van desde el control motor hasta el manejo de los estados depresivos.

**dopaminérgica:** neurona dopaminérgica es la que usa la dopamina como neurotransmisor.

**electrochoque:** aplicación de descargas eléctricas que estimulan el cerebro en forma generalizada. Se utiliza como tratamiento para depresiones severas. Se administra bajo anestesia.

**gene:** unidades de ADN localizadas en los cromosomas, que llevan los caracteres hereditarios.

**gemelos heterocigóticos:** también llamados gemelos fraternos, se forman de dos óvulos distintos, fecundados cada uno por un espermatozoide. Tienen contenido genético distinto, como si fueran dos hermanos no gemelos, sólo que se desarrollaron al mismo tiempo. Pueden ser de sexos distintos.

**gemelos homocigóticos:** también conocidos como gemelos idénticos, son los que proceden de un solo óvulo fecundado por un solo espermatozoide y tienen por tanto, un contenido genético idéntico. Siempre son del mismo sexo.

**hipotálamo:** estructura que contiene numerosos núcleos neuronales que controlan muchas funciones y respuestas conductuales.

**ion:** elemento químico que lleva una carga eléctrica.

**LSD:** siglas (en inglés) de la dietilamida del ácido lisérgico, potente droga alucinógena.

**MAO:** monoaminoxidasa. Enzima (proteína) que destruye las aminas biogénicas junto con la COMT.

**mescalina:** principio activo contenido en el peyote.

**metabolito:** producto de la transformación de los alimentos.

**neurona:** célula nerviosa que puede transmitir y recibir mensajes a través de sinapsis eléctricas o químicas.

**neuromodulador:** compuesto capaz de modificar la acción de un neurotransmisor sin ser uno propiamente.

**neurotransmisor:** moléculas encargadas de transmitir un mensaje de una neurona a otra.

**norepinefrina:** noradrenalina, neurotransmisor del grupo de las catecolaminas.

**opiáceos:** fármacos o drogas que producen sus efectos actuando a través de los receptores a los opioides.

**opioides:** grupo de neurotransmisores y neuromoduladores, algunos de los cuales, como las endorfinas, son semejantes en su estructura y en su función a la morfina.

**psicotrópico:** efecto o compuesto que modifica las funciones cerebrales relacionadas con la conducta.

**psilocibina:** principio psicoactivo contenido en los hongos alucinógenos del género *Psilociba*.

**serotonina:** también llamada 5-hidroxitriptamina, es un neurotransmisor perteneciente al grupo de las indolaminas. Parece tener un papel importante en las depresiones y en los efectos de las drogas alucinógenas.

**sinapsis:** conjunto de estructuras a través del cual se comunican las neuronas. La sinapsis incluye la porción terminal del axón de una neurona (neurona presináptica), la región de interacción de ésta con la neurona con que se comunica (postsináptica) y el espacio sináptico que las separa.

**receptor postsináptico:** proteína localizada en la neurona postsináptica, con la que interactúa el neurotransmisor.

**resonancia magnética nuclear:** técnica para detectar imágenes del cerebro en vivo mediante la aplicación de campos magnéticos.

**síndrome:** conjunto de síntomas que caracterizan un padecimiento o una situación.

**sistema límbico:** conjunto de estructuras cerebrales que se relacionan con las génesis y la modulación de las emociones.

**tolerancia:** característica del efecto de las drogas que consiste en el requerimiento de una dosis cada vez mayor para obtener el mismo efecto.

**tomografía de emisión de positrones:** técnica para obtener imágenes de secciones del cerebro en vivo, usando trazadores radiactivos.

**tricíclicos:** grupo de antidepresivos llamados así porque en su estructura tienen tres anillos.

**vesícula sináptica:** estructura esférica que almacena los neurotransmisores hasta el momento de su liberación.

## A P É N D I C E \*

### CUADRO 1. Antipsicóticos

| <i>Nombre</i>   |                  | <i>Dosis usual</i>      |
|-----------------|------------------|-------------------------|
| <i>Genérico</i> | <i>Comercial</i> | <i>(rango)<br/>(mg)</i> |
| Clorpromazina   | Largactil®       | 25-1500                 |
| Clozapina       | Clozaril®        | 300-900                 |
| Flufenazina     | Siqualine®       | 12.5-25                 |

(cada  
15 días)

|                 |                  |             |
|-----------------|------------------|-------------|
| Haloperidol     | Haldol, ®        |             |
|                 | Haloperil ®      | 1-40        |
| Levopromazina   | Sinogán ®        | 27-750      |
| Loxapina        | Loxatine ®       | 50-250      |
| Molindona       | Mobán ®          | 20-225      |
| Prefenazina     | Leptopsique<br>® | 8-60        |
| Reserpina       | Serpasil ®       | 0.25-6      |
| Sulpiride       | Ekilid, ®        |             |
|                 | Dogmatil ®       | 50-1<br>600 |
| Tiopropazina    | Majeptil ®       | 10-50       |
| Tioridazina     | Melleril ®       | 50-800      |
| Tiotixeno       | Navane ®         | 10-60       |
| Trifluoperazina | Stelazine,<br>®  |             |
|                 | Flupazine ®      | 5-40        |

---

Los valores de las dosis de todos estos fármacos pueden variar de acuerdo con la tolerancia y con cada sujeto. (A

estas mismas indicaciones se sujetan los medicamentos de los cuadros 2 y 3, subsecuentes.)

## CUADRO 2. Antidepresivos

| <i>Nombre</i>              |                        | <i>Dosis usual</i>      |
|----------------------------|------------------------|-------------------------|
| <i>Genérico</i>            | <i>Comercial</i>       | <i>(rango)<br/>(mg)</i> |
| TRICÍCLICOS O RELACIONADOS |                        |                         |
| Amitriptilina              | Anapsique <sup>®</sup> | 50-300                  |
| Amoxapina                  | Demolox <sup>®</sup>   | 150-400                 |
| Bupropión                  | Welbutrín <sup>®</sup> | 200-450                 |
| Desipramina                | Norpramín <sup>®</sup> | 150-300                 |
| Doxepina                   | Sinequan <sup>®</sup>  | 50-300                  |
| Fluoxetina                 | Prozac <sup>®</sup>    | 20-80                   |
| Imipramina                 | Tofranil, <sup>®</sup> |                         |

|               |                 |         |
|---------------|-----------------|---------|
|               | Tolpramina<br>® | 50-300  |
| Nortriptilina | Motival ®       | 30-125  |
| Maprotilina   | Ludiomil ®      | 50-225  |
| Mianserina    | Tolovón ®       | 20-120  |
| Sertralina    | Zoloft ®        | 50-200  |
| Trazodona     | Sideril ®       | 150-400 |

INHIBIDORES DE LA  
MONOAMINOOXIDASA (IMAO)

|                 |            |       |
|-----------------|------------|-------|
| Fenelzina       | Nardil ®   | 30-90 |
| Isocarboxacida  | Marplán ®  | 10-40 |
| Tranilcipromina | Stelapar ® | 20-60 |

---

**CUADRO 3. Ansiolíticos**

---

| <i>Nombre</i>   |                  | <i>Dosis usual</i>      |
|-----------------|------------------|-------------------------|
| <i>Genérico</i> | <i>Comercial</i> | <i>(rango)<br/>(mg)</i> |

---

|                 |                         |          |
|-----------------|-------------------------|----------|
| Diazepam        | Valium, ®               |          |
|                 | Alboral ®               | 2-40     |
| Clordiazepóxido | Librium, ®<br>Equidal ® | 10-100   |
| Oxazepam        | Bonare, ®<br>Buscopax ® | 10-120   |
| Clorazepato     | Tranxene, ®             |          |
|                 | Nevractén               | 10-60    |
| Lorazepam       | Ativán, ®<br>Noxabén ®  | 2-6      |
| Prazepam        |                         | 20-60    |
| Alprazolam      | Tafil ®                 | 0.25-4   |
| Clonazepam      | Rivotril ®              | 0.5-4    |
| Flurazepam      | Dalmadorm ®             | 15-30    |
| Temazepam       |                         | 15-30    |
| Triazolam       | Haloión ®               | 0.25-0.5 |
| Quazepam        | Quiedorm ®              | 7.5-15   |
| Midazolam       | Dormicum ®              | 7.5-15   |
| Bromazepam      | Lexotán ®               | 3-30     |

|           |                       |   |       |
|-----------|-----------------------|---|-------|
| Clobazam  | Frisium,<br>Urbadán ® | ® | 10-60 |
| Buspirona | Buspar ®              |   | 5-50  |

## LECTURAS SUGERIDAS Y REFERENCIAS

### CAPÍTULO I

Pasantes, H., J. Sánchez y R. Tapia., *Neurobiología celular*, Fondo de Cultura Económica-SEP, México, 1991.

Tapia, R., *Las células de la mente*, col. La Ciencia desde México, núm. 30, Fondo de Cultura Económica-SEP, México, 1987.

Brown, A. G., *Nerve Cells and Nervous System, An Introduction to Neuroscience*, Springer Verlag, Berlín, Londres, Nueva York, 1991.

Guyton, A. C., *Basic Neuroscience*, W. P. Sanders, Boston, 1991.  
Fischbach, J. D., "Mind and Brain", *Scientific American*, núm. 3, vol. 267, 0048-59, 1992.

### CAPÍTULOS II, III y IV

Barchas, J. D., M. W. Hamblin y R. C. Malenka, "Biomechanical Hypothesis of Mood Disorders and Anxiety", en G.J. Siegel, B.W. Agranoff, R. Wayne y P.B. Molinoff (comps.), *Basic Neurochemistry*, Raven Press, Nueva York, 5a. ed., 1994, pp. 979-1002.

Pinel, J. P. J., *Biopsychology*, Allyn & Bacon, Boston, 1990.

Cooper; J. R., F. E. Bloom y R. H. Roth, *The Biochemical Basis of Neuropharmacology*, Oxford University Press, 1991.

Bloom, F. E., y A. Lazerson, *Brain, Mind and Behavior*, W. H. Freeman, Londres, 2a. ed., 1988.

Kandel, E. R., "Disorders of Mood: Depression, Mania and Anxiety Disorders", en E. R. Kandel, J. H. Schwartz y T. M. Jessel (comps.), *Principles of Neural Sciences*, Elsevier Science, Nueva York, Londres, Amsterdam, Tokio, 3a. ed., 1991, pp. 869-863.

Chalmers, N., R. Crawley y S. P. R. Rose, "The Biological Basis of Behavior", sección III, *Emotion and Motivation*, The Open University Press, Harper & Row, Londres, Nueva York, 1971, pp. 145-199.

Bridgeman, B., *The Biology of Behavior and Mind*, John Wiley, Nueva York, 1988.

Kramer; P. D., *Escuchando al Prozac*, Seix Barral, España, 1994.

## **CAPÍTULO V**

Gershen, E. S., y R. O. Rider; "Major Disorders of Mind and Brain", *Scientific American*, núm. 3, vol. 267, 1992, pp. 12~133.

Kandel, E. R., "Disorders of Thought: Schizophrenia", en E. R. Kandel, J. H. Schwartz y T. M. Jessel (comps.), *Principles of Neural Sciences*, Elsevier Science, Nueva York, Londres, Amsterdam, Tokio, 3a. ed., 1991, 853-868.

Barchas, J. D., K. F. Faull, B. Quinn y G. R. Elliott, "Biomechanical Aspects of the Psychotic Disorders", en G. J. Siegel, B. W. Agranoff R. Wayne y P. B. Molinoff (comps.), *Basic Neurochemistry*, Raven Press, Nueva York, 5a. ed., 1994, pp. 959-978.

## **CAPÍTULO VI**

Brailowsky, S., *Las sustancias de los sueños: neuropsicofarmacología*, col. La Ciencia desde México, núm. 130, Fondo de Cultura Económica-SEP-Conacyt, México, 1995, pp. 190, 196, 206.

Snyder, S. H., "Drugs and the Brain", *Scientific American Library*, Nueva York, Oxford, 1986.

Ray, O., *Drugs, Society and Human Behavior*, C. B. Mosby, San Luis Missouri, 1983.

Howlet, A. C., M. Bidault-Russell, W. A. Dvana, L. S. Melvin, M. R. Johnson y M. Herkenham, "The Cannabinoid Receptor: Biochemical, Anatomical and Behavioral Characterization", *Trends in Neuroscience*, núm. 10, vol. 13, 1990, pp. 415-419.

Stolerman, I., "Drugs of Abuse: Behavioral Principles, Methods and terms", *Trends in Pharmacology*, núm. 5, vol. 13, 1992, pp. 170-176.

Koob, G. F., "Drugs of Abuse: Anatomy, Pharmacology and Function of Reward Pathways", *Trends in Pharmacology*, núm. 5, vol. 13, 1992, pp. 177-184.

DiChiara, G., y R. A. North, "Neurobiology of Opiate Abuse", *Trends in Pharmacology*, núm. 5, vol. 13, 1992, pp. 185-192.

Woolverton, W. L., y K. M. Johnson, "Neurobiology of Cocaine Abuse", *Trends in Pharmacology*, núm. 5, vol. 13, 1992, pp. 193-200.

Abood, M. E., y B. R. Martin, "Neurobiology of Marijuana Abuse", *Trends in Pharmacology*, núm. 5, vol. 13, 1992, pp. 201-205.

Samson, H. H., y R. A. Harris, "Neurobiology of Alcohol Abuse", *Trends in Pharmacology*, núm. 5, vol. 13, 1992, pp. 206-211.

Devane, W. A., "New Dawn of Cannabionoid Pharmacology", *Trends in Pharmacology*, núm. 2, vol. 15, 1994, pp. 40-41.

Sosa, R., A. Ortiz y C. Caudillo, "Patrón de consumo y daño neuropsicológico asociado al consumo de solventes", *Salud pública de México*, núm 3, vol. 31, pp. 634-641.

## **CAPÍTULO VII**

Levay, S., y D. H. Hamer, "Biology and Homosexuality: A Debate, I. Evidence for a Biological influence in Male Homosexuality", *Scientific American*, núm. 5, vol. 270, 1994, pp. 19-31.

Byne, W., "Biology and Homosexuality: A Debate, II. The Biological Evidence Challenged", *Scientific American*, núm. 5, vol. 270, 1994, pp. 32-39.

Kimura, D., "Sex Differences in the Brain", *Scientific American*, núm. 3, vol. 267, 1992, pp. 119-125.

Byne, W., y B. Pearsons, "Human Sexual Orientation: The Biological Theories Reappraised", *Archives of General Psychiatry*, núm. 3, vol. 50, 1993, pp. 228-239.

Springer, S. P., y G. Deutch, *Left Brain, Right Brain*, W. H. Freeman, Nueva York, 1989.

Kelly, D. D., "Sexual differentiation of the Nervous System", en R. Kandel, J. H. Schwartz y T. M. Jessel (comps.), *Principles of Neural Sciences*, Elsevier Science, Nueva York, Londres, Amsterdam, Tokio, 3a. ed., 1991, pp. 959-973.

Paz, O., *La llama doble*, Seix Barral, México, 1994.

Beyer, C., "Sexo y cerebro. Algunas especulaciones sobre la evolución del comportamiento erótico", *Revista de la Universidad de México*, núm. 518-519, 1994, pp. 30-37.

## **C O N T R A P O R T A D A**

Percibimos sin problemas que la actividad intelectual, el pensamiento, la memoria, el razonamiento, se generan en el cerebro. Pero las emociones, ¿también se generan allí? La percepción ya no es tan clara, y sin embargo, todas nuestras respuestas emocionales, los rasgos del carácter, lo que se llama la "personalidad", ser dinámico o soñador, melancólico o agresivo,

optimista o pesimista, tímido o arrojado, todo esto se gesta y se modula también en el cerebro. Y, curiosamente, de estos temas sabemos más que de la génesis del pensamiento.

En los años recientes hemos aprendido mucho acerca de los mecanismos biológicos y moleculares de los trastornos emocionales: las depresiones, la esquizofrenia, la agresividad, el pánico, la ansiedad. Y este conocimiento se ha traducido en un manejo más adecuado de estos trastornos.

Las investigaciones respecto a los efectos en el cerebro de las drogas psicoactivas —cocaína, marihuana, heroína, drogas alucinógenas— nos han permitido conocer cuáles son las moléculas y los circuitos nerviosos en los que se originan sentimientos aparentemente tan poco "moleculares" como la euforia y la autoestima.

Hemos ido aprendiendo también que el cerebro del hombre y el de la mujer no son tan iguales como pensaríamos, y cómo también algunas diferencias en estructuras determinadas del cerebro de los homosexuales podrían proporcionar una base neurobiológica para el estudio de la diversidad sexual.

Es este vínculo cerebro-emoción, tal como lo van descubriendo día con día los científicos, el tema de este libro. La exposición se hace en forma clara, sencilla y amena, pero con la seriedad y profundidad que proporciona el acercamiento directo, de primera mano, de la autora, que ha dedicado 20 años de investigación a las neurociencias, así como con el placer que proporciona compartir con los demás la experiencia fascinante que constituye la exploración del cerebro humano.

La doctora Herminia Pasantes es investigadora del Instituto de Fisiología Celular de la UNAM, con una labor de más de 30 años en investigación y docencia sobre temas de neurobiología. Ha sido investigadora visitante en prestigias instituciones académicas de París, Nueva York y Copenhague y ha impartido conferencias en más de 30 universidades de Europa, Estados Unidos, América Latina y Japón. La doctora Pasantes es egresada de la Facultad de Ciencias de la UNAM; obtuvo su maestría en la Facultad de Química de la misma UNAM, y su doctorado en ciencias naturales en la Universidad de Estrasburgo. En 1992 obtuvo el Premio Universidad Nacional en Investigación, y en 1997 se le otorgó el Premio Nacional María Lavalle Urbina en Investigación en Ciencias Exactas y Naturales.

Diseño de portada y fotografía: Lorena Novola Piña